

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1979 - N° 64

PEMPHIGUS ET THYMOME

A propos d'une observation

(Travail de la clinique dermatologique de LYON,
Professeur J. THIVOLET)

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 23 Février 1979

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Monique BERTHIER-BOACHON

née le 20 Avril 1949

à LYON 5° (Rhône)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554220_0029

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1979 - N° 64

PEMPHIGUS ET THYMOME

A propos d'une observation

(Travail de la clinique dermatologique de LYON,
Professeur J. THIVOLET)

T H E S E

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 23 Février 1979
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Monique BERTHIER-BOACHON

née le 20 Avril 1949

à LYON 5° (Rhône)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. LYON-MED

Année 1989 - 1990

TEMPÉRIQUE ET THYMOÏDIE

À propos d'une observation

(Travail de la clinique dermatologique de LYON,
Professeur J. THIVOLET)



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 22 Février 1990
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Monique BERTHIER-BOACHON

née le 20 Avril 1969
à LYON 8^e (Rhône)

— UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I —

Président de l'Université	M. le Professeur D. GERMAIN
Vice Président	M. le Professeur E. ELBAZ
Deuxième Vice Président	M. E. OUDIN
Troisième Vice Président	Mlle A. ECHALLON
Secrétaire Général	M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE :

Médecine : GRANGE BLANCHE	M. le Docteur B. SALLE (MCA)
ALEXIS CARREL	M. le Professeur R. MORNEX
SUD-OUEST	M. le Professeur J. NORMAND
LYON NORD	Directeur : M. le Docteur J.P. NEIDHARDT
	Directeur honoraire : M. le Professeur A. BERTOYE
Biologie Humaine	M. le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)
Techniques de Réadaptation	M. le Docteur A. MORGON (MCA)
Sciences Pharmaceutiques	M. le Professeur BIZOLLON
Sciences Odontologiques	M. le Docteur R. VINCENT
Institut régional d'éducation physique et sportive ..	Président du conseil d'UER : M. le Docteur J.J. COMTET (MCA)
	Directeur M. A. MILLON
Mathématiques	M. le Professeur P. PICARD
Physique	M. le Professeur J. DELMAU
Chimie et Biochimie	M. le Professeur J. HUET
Sciences de la Nature	M. le Professeur R. GINET
Sciences Physiologiques	Mlle le Professeur J.F. WORBE
Institut Universitaire et Technologie n°1	M. le Professeur A. VILLE
Institut Universitaire et Technologie n°2	M. J. GALLET (Directeur ENSAM)
Observatoire	M. M. MONNET (Astronome Adjoint)
Physique Nucléaire	M. le Professeur GUSAKOW
Mécanique	Mlle le Professeur G. COMPTE-BELLOT.



Examineurs de la Thèse :

Président	:	Monsieur le Professeur J. THIVOLET
Assesseurs	:	Monsieur le Professeur D. COLOMB
		Monsieur le Docteur H. PERROT (M.C.A.)
		Monsieur le Docteur D. ROBERT (M.C.A.)

A Daniel,

A mes parents,

Ce travail leur est dédié.

A toute ma famille,

A mes amis.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J. THIVOLET,

Vous avez su, par l'étendue de vos connaissances et par votre enthousiasme, nous faire découvrir et aimer la dermatologie.

Vous avez bien voulu nous accueillir dans votre service, nous conseiller et nous encourager.

Vous nous avez fait le grand honneur de nous confier ce travail, nous espérons ne pas vous décevoir.

Qu'il nous soit permis de vous témoigner ici, avec toute notre reconnaissance, notre respectueux attachement.

A NOS JUGES :

Monsieur le Professeur D. COLOMB,

Nous n'avons pas eu le privilège d'être votre élève directement. Mais nous avons été accueillie avec bienveillance.

Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à notre travail en acceptant d'être notre juge..

Monsieur le Professeur Agrégé H. PERROT,

Nous avons toujours apprécié la grande qualité de votre enseignement et la gentillesse avec laquelle vous nous l'avez dispensé.

Nous vous remercions d'avoir accepté, avec votre courtoisie habituelle de siéger parmi les membres de notre jury.

Monsieur le Professeur Agrégé D. ROBERT,

Vous nous avez accueillie avec beaucoup de compréhension. Nous vous remercions d'avoir bien voulu juger notre travail.

Nous remercions le Docteur Pierre SOUTEYRAND
pour sa gentillesse et ses conseils, ainsi
que toutes les personnes du service qui ont bien
voulu faciliter nos recherches.

A NOS MAITRES

Monsieur le Professeur P. CHARVET

Monsieur le Professeur R. MORNEX

Monsieur le Professeur M. JAUBERT de BEAUJEU

Monsieur le Docteur P. MOLLARD (M.C.A.)

Monsieur le Professeur J. THIVOLET

Monsieur le Professeur J. SOUSTELLE

Monsieur le Docteur J. REBOUILLAT (M.C.A.)

Monsieur le Professeur P. TEMIME +

Monsieur le Professeur Y. PRIVAT

Madame le Professeur J. SAYAG (M.C.A.)

PLAN

INTRODUCTION

CHAPITRE I - Association Pemphigus séborrhéique et thymome -
Observation de la clinique dermatologique de LYON
(Pr. THIVOLET - Dr PERROT).

CHAPITRE II - Observation de la littérature rapportant l'associa-
tion pemphigus et thymome.

CHAPITRE III - Résultats - Discussion.

CHAPITRE IV - Les données étiopathogéniques du Pemphigus,
Le pemphigus associé au thymome est-il induit par la
tumeur ?

CONCLUSIONS.

INTRODUCTION

Le Pemphigus est une maladie bulleuse cutanéomuqueuse, décrite pour la première fois en 1791 par WICHMANN. Affection assez rare, de cause le plus souvent inconnue, elle survient surtout chez l'adulte d'âge moyen, parfois plus précocement ou plus tardivement. Son pronostic autrefois mortel, reste grave, mais a été fortement amélioré par la corticothérapie (33 - 45 - 68 - 71 - 96).

Plusieurs formes cliniques de pemphigus ont été successivement décrites : pemphigus vulgaire, pemphigus foliacé, pemphigus végétant, pemphigus séborrhéique. Le pemphigus à spongiose éosinophile est d'une individualité plus discutée.

Tous ces pemphigus ont en commun plusieurs caractéristiques nécessaires au diagnostic : (8 - 17).

1° - Critère histopathologique :

Il existe au niveau des lésions une bulle acantholique intra-épidermique, décrite par CIVATTE en 1943. L'acantholyse est une perte de cohésion entre les cellules malpighiennes par atteinte du ciment intercellulaire (35).

2° - Critère immunologique :

Il existe des auto-anticorps circulants ou fixés sur les lésions et en peau saine. BEUTNER en 1964 (13) les a caractérisés le premier. Ce sont des auto-anticorps ant substance intercellulaire des épithéliums malpighiens. Ce sont des immunoglobulines (IgG surtout) capables de fixer le complément, qui se localisent au niveau du ciment intercellulaire, et provoquent l'acantholyse. Ces anticorps sont capables de se fixer in vitro sur d'autres épithéliums malpighiens. On a pu reproduire chez l'animal des bulles avec acantholyse après avoir induit la forma-

tion d'anticorps anti-substance intercellulaire (50 - 76 - 77).

Les méthodes d'immunofluorescence directe permettent de les mettre en évidence sur les biopsies cutanées, et l'immunofluorescence indirecte dans le sérum des malades (7 - 24 - 38 - 121 - 123 - 124). L'évolution de leur titre se fait en parallèle avec celle de la maladie (7 - 38 - 103).

Le pemphigus est donc une maladie auto-immune (16 - 19 - 27 - 54 - 102) mais son étiopathogénie précise reste un problème d'actualité.

Le pemphigus peut être parfois associé à d'autres affections à composante immunitaire.

L'association pemphigus et thymome est connue ; le premier cas relaté en 1964 par KOUGH et BARNES (59). Depuis plusieurs autres observations rapportant cette association ont été publiées par différents auteurs ; soit association simple, soit combinée avec d'autres maladies notamment la myasthénie.

Nous nous proposons ici d'exposer une observation de pemphigus érythémateux et thymome chez un malade suivi à la clinique dermatologique de l'hôpital Edouard Herriot de Lyon (Pr. THIVOLET - Dr PERROT). Après une revue générale de dix-huit cas retrouvés dans la littérature nous essaierons de dégager les traits caractéristiques de cette association, et nous verrons l'incidence particulière du pemphigus érythémateux.

Enfin nous envisagerons le rôle étiopathogénique du thymome dans la survenue du pemphigus :

Schématiquement les pemphigus sont classés en deux catégories :

- 1° - Les pemphigus primitifs, où aucune cause n'est retrouvée, et qui constituent la majorité des cas.
- 2° - Les pemphigus secondaires, beaucoup plus rares où une étiologie est proposée :
 - pemphigus médicamenteux
 - pemphigus foliacé brésilien

Le pemphigus associé au thymome est-il un pemphigus secondaire ?

La survenue d'une tumeur thymique peut-elle modifier le contrôle de l'auto-immunité et permettre à une maladie telle que le pemphigus de se développer, et par quels mécanismes ?

CHAPITRE I

ASSOCIATION PEMPHIGUS SEBORRHEIQUE ET THYMOME

Observation de la Clinique dermatologique de LYON (Professeur J. THIVOLET, Docteur H. PERROT) - Hôpital Ed. Herriot

- I . Première consultation - Iconographie
- II . Hospitalisation dans le service pour bilan
- III . Consultations ultérieures - Evolution
- IV . Résumé.

Association de Pemphigus type SENEAR-USHER (ou érythémateux ou séborrhéique) et de Thymome chez un homme de 75 ans.

Observation n° 5743

Monsieur Claudius T..., âgé de 75 ans, présente depuis 1976 une éruption érythémato-vésiculeuse et pigmentée au niveau des régions séborrhéiques du tronc (face antérieure et postérieure, gouttière vertébrale), et de l'abdomen. Les lésions ne sont pas douloureuses et le malade ne s'en inquiète pas.

En décembre 1977, apparaît une douleur lancinante parasternale gauche au repos, disparaissant à la station debout et sans irradiation. Une radiographie thoracique montre alors une masse médiastinale de l'étage moyen. Monsieur Claudius T. est alors adressé dans le service de pneumologie du Professeur BRUNE à l'hôpital cardio-vasculaire. Les tomographies permettent de diagnostiquer un thymome. Mais il n'existe pas de signe de compression.

I - LE 6.2.1978 : PREMIERE CONSULTATION DERMATOLOGIQUE DANS LE SERVICE (DR. SOUTEYRAND).

Monsieur Claudius T. est adressé par le service de pneumologie pour investigation des lésions cutanées. Celles-ci restent stables depuis deux ans, bien limitées aux régions séborrhéiques du tronc, avec sur un fond érythémateux et pigmenté la survenue de vésicules et de petites bulles. Par ailleurs, Monsieur Claudius T. est en bon état général. Le diagnostic de pemphigus séborrhéique est soulevé (photographies n° 1 - 2 - 3) et un premier bilan pratiqué ce jour avec :

A - BIOPSIE CUTANEE AU NIVEAU D'UNE BULLE (région sous-claviculaire droite).

1° - Etude en microscopie optique (Dr C. Hermier) : (photographie n° 4).

1 - Aspect clinique : lésions vésiculeuses et bulleuses, sur fond érythémateux et pigmenté, localisées aux régions séborrhéiques.

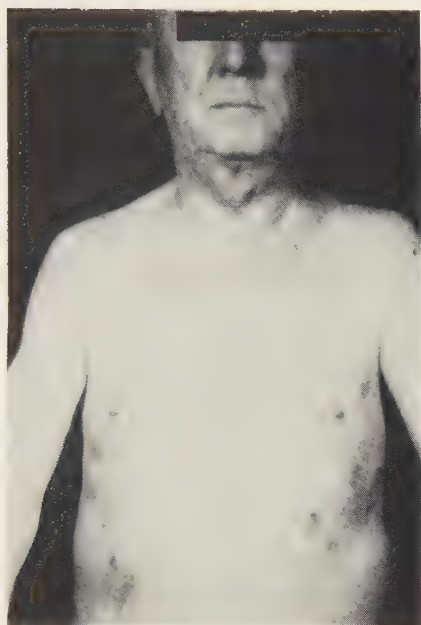


Photo n° 1 - Face antérieure Tronc :
lésions disséminées -
placard présternal.



Photo n° 2 - Localisation électorive
sur la gouttière ver-
tébrale.

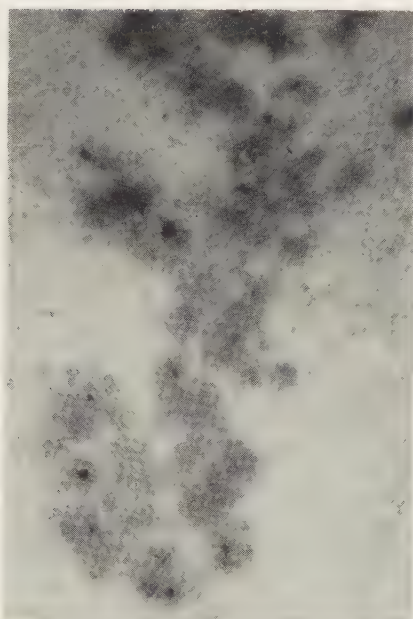


Photo n° 3 - Détail : lésions
avec vésicules, pe-
tites bulles, cica-
trices d'anciennes
bulles, sur fond éry-
thémateux et surtout
pigmenté (ocre). Pas
de squames.

2 - Aspect histologique

- Microscopie optique

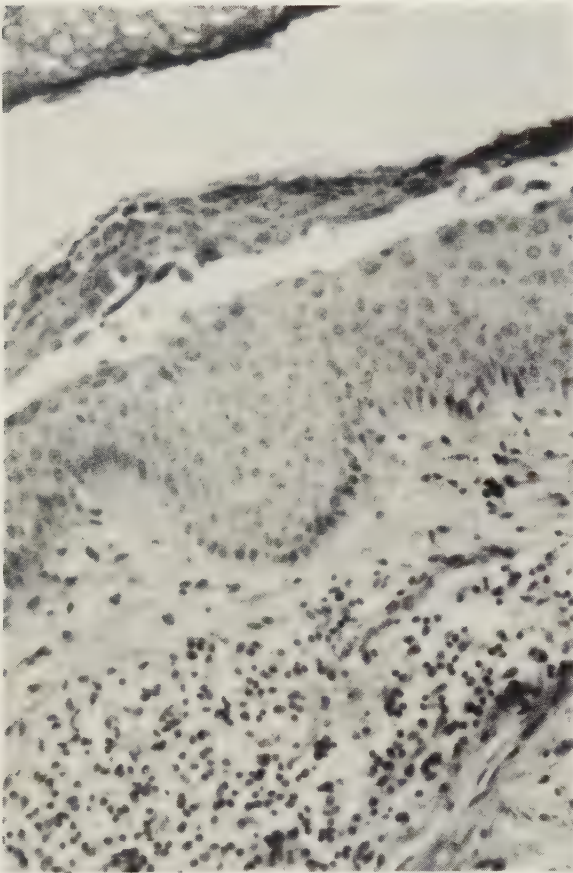


Photo n° 4 - Bulle intramalpighienne, relativement superficielle, contenant des cellules acantholytiques.

Au-dessus du plafond de la bulle, il existe une certaine hyperkératose orthokératosique.

L'épiderme est relativement épaissi.

Dans le derme superficiel, il existe une réaction inflammatoire, avec infiltrats périvasculaires.

THYMOME - ASPECT RADIOLOGIQUE

Masse médiastinale de l'étage moyen.

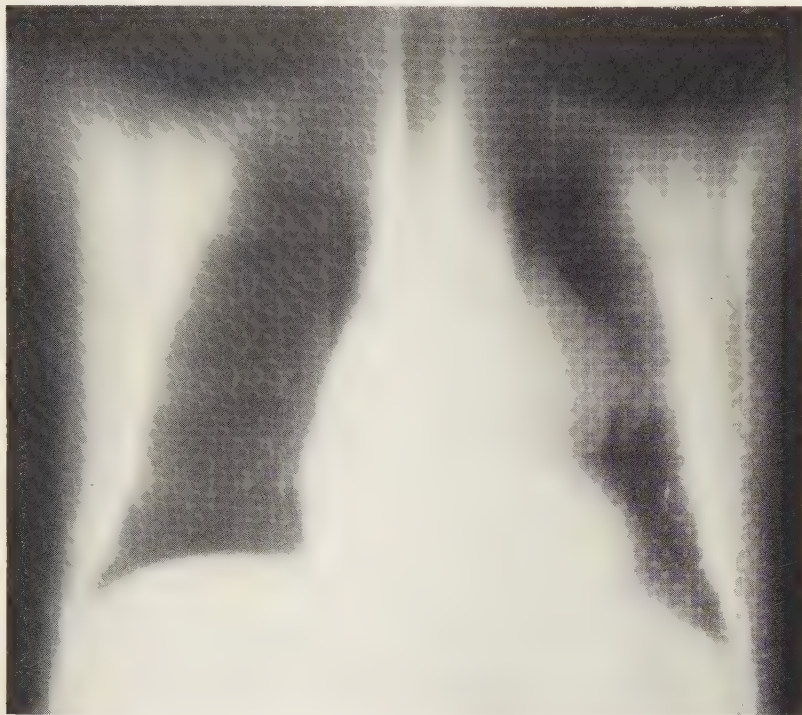


Photo n° 5 - Tomographie
(thorax - face).

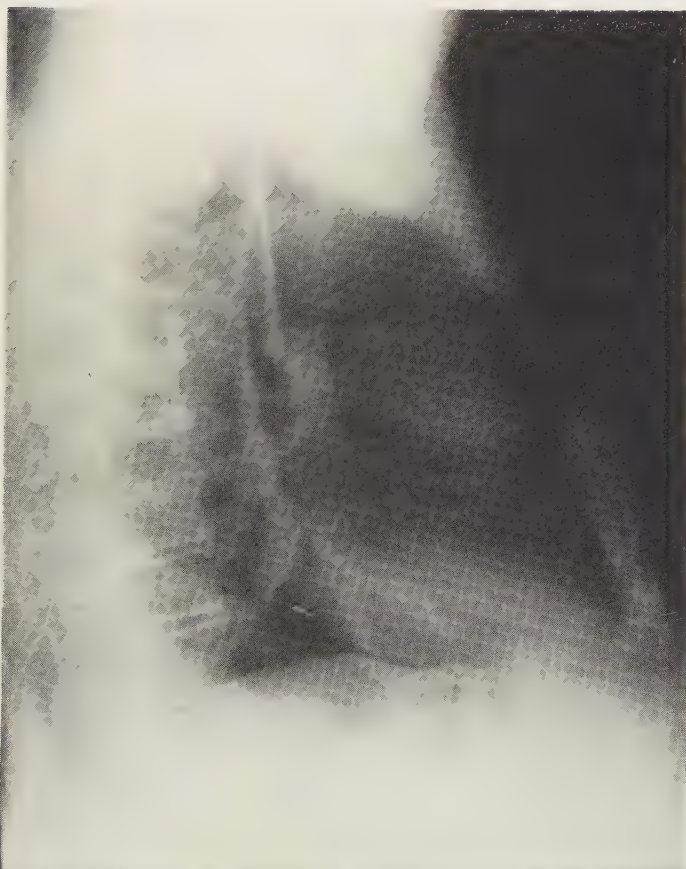


Photo n° 6 - Radiographie
(thorax profil).

"Fragment comportant un épiderme généralement épaissi, avec en surface une hyperkératose orthokératosique relativement marquée. Au centre du fragment, on observe un décollement intra-épidermique relativement superficiel, situé immédiatement sous la couche granuleuse et formant une bulle aplatie intra-malpi-gienne contenant quelques cellules acantholytiques. Le derme superficiel comporte une réaction inflammatoire importante sous forme d'infiltrats périvasculaires mononucléés auxquels se mêlent des hématies extravasées et quelques macrophages chargés de pigments.

Il s'agit effectivement d'un pemphigus de type Senear-Usher avec un décollement relativement superficiel".

2° - Etude en immunofluorescence :

a/ Fluorescence intercellulaire au niveau de l'épiderme avec présence d'immunoglobulines et de complément :

- IgA + (conjugué dilué au 1/10ème)
- IgG ++ (" " " 1/30ème)
- C3/C3c + (" " " 1/30ème)

b/ Au niveau de la zone basale fluorescence d'aspect microgranulaire le long de la membrane basale avec présence de complément :

- C3/C3c + (conjugué dilué au 1/30ème)

B - RECHERCHE D'ANTICORPS CIRCULANTS DANS LE SERUM :

- . Anticorps anti-substance intercellulaire : absence
- . Anticorps anti-membrane basale : absence

C - LA RADIOGRAPHIE PULMONAIRE montre l'opacité de la masse tumorale dans la loge thymique. (photographies n° 5 et 6).

II - DU 20.2.1978 AU 28.2.1978 : HOSPITALISATION DANS LE SERVICE POUR BILAN APPROFONDI

A - LA RECHERCHE DES ANTECEDENTS :

- . familiaux : pas de notion de maladie familiale
- . chirurgicaux : cholescystectomie en 1962
- . médicaux : surdité bilatérale appareillée
- . personnels : malade retraité, ni tabagisme, ni éthylisme marqué - bon état général.

B - L'EXAMEN CLINIQUE :

. Général : cardiovasculaire, pulmonaire, abdominal, neurologique, urinaire est bon. Il n'existe aucun signe de compression veineuse, ni céphalée, ni dysphagie, ni dyspnée.

. Dermatologique : dermatose localisée au niveau du tronc (face antérieure), prédominant dans la région sternale et épigastrique avec quelques localisations disséminées sur l'abdomen et au niveau de la partie médiane du dos. Les lésions sont des plaques érythémateuses pigmentées par endroits avec présence de cicatrices arrondies d'anciennes bulles. Elles sont sèches, non squameuses, peu prurigineuses. Le signe de Nikolsky est absent. Il n'existe pas de lésions muqueuses.

C - LES EXAMENS PARACLINIQUES :

1° - Bilan habituel :

VS : 30 mm à la deuxième heure

NF : GR : 5 930 000

GB : 7 900 dont poly.neutro : 58 %

lymphocytes : 35 %

monocytes : 7 %

Hématocrite : 54 %

Hb : 18,7

VG : volume moyen cellulaire : 32

taux globulaire moyen en hémoglobine : 31

concentration globulaire en hémoglobine : 33,6

Réticulocytes : 0,5 %

Prothrombine : 96 %

Protéines : 78 g/l (alb : 43, glob : 35, S/G : 1,22)

Cholestérol : 2,25 g/l, triglycérides : 1,24 g/l

Bilirubine : Totale : 7 mg/l, conjuguée : 0, libre : 7 mg/l

BSP : 15 minutes

45 minutes

Glycémie : 0,79 g/l

Ionogramme : chlore : 95 meq/l

R.A. : 25,5 vol %

sodium : 137 meq/l

potassium : 3,9 meq/l

azotémie : 0,28

Créatinine : 10

Magnésium : 21

Calcium : 92

Phosphore : 29

Acide urique : 43

Sérologie de la syphilis : BW : Kolmer : 0

Kline : 0

VDRL : 0

2° - Bilan Immunologique :

Immuno :

. Electrophorèse des protéines du sérum :

%		g/l
protéines totales		
A/G	8,88	73
Alb	43,2	33,9
α 1 glob	4	3
α 2	12,5	9,2
β	15,7	11,4
γ	21,4	15,8

discrète élévation
des β et α globulines

Immunochimique :. Dosage des immunoglobulines :

(IgA = 957 mg/100 ml)

- (IgG = 124 mg/100 ml)

(IgM = 107 mg/100 ml)

- immunoélectrophorèse d'aspect normal

. Immunoélectrophorèse urinaire : tracé de protéinémie normale mais riche en chaînes légères.

. Recherche d'anticorps circulants :1/ Anticorps antisubstance intercellulaire : négative2/ Anticorps antimembrane basale : négative3/ Anticorps antinucléaires :+ ACAN d'aspect homogène :présence d'anticorps - titre : 1/1024+ anticorps anti-ADN natif (technique de FARR)31 unités par ml (normal inférieur à 15 u/ml)4/ Anticorps antimuscle strié (MGA) :+ présence d'anticorps : titre $\geq$ 1/305/ Anticorps antimuscle lisse : négative6/ Anticorps anti-thyroïde :

+ anti-microsomes : négative

+ anti-colloïdes : négative

+ hémagglutination tyroglobuline : négative

7/ Anticorps antimitochondries : négative. Recherche de facteur rhumatoïde : négative. Recherche de cellule L.E. : négative. Recherche de complexes circulants : négative. Test de formation de rosettes par les lymphocytes circulants :

le 22.2.1978

	IF	IF élution	E.RFC	EA-RFC	EAC-RFC
	2 %	3 %	88 %	41 %	5 %
population explorée	λ B	λ B	λ T	autres monocytes	λ B
taux normal	11 à 15 %		30 à 80 %		20 %

donc :

- diminution portant les B lymphocytes
- petite augmentation des T lymphocytes.

3° - Biopsie de moëlle : apposition sur lame (Pr Germain).

"Frottis pauvre, avec une représentation hématopoïétique faite d'éléments normaux équilibrés entre les trois lignées. Contingent lymphoïde autour de 30 % avec quelques cellules immatures sans infiltration évidente d'un contingent tumoral".

4° - Consultation chez le Professeur BRUNE après radiographies thoraciques : "Image de thymome, mais l'âge et l'état général n'incitent guère à pratiquer une thymectomie qui reste cependant à discuter".

D - TRAITEMENT :

- . Pendant son hospitalisation le malade a été traité par :
 - localement : bains de permanganate de potassium ; pommade Betneval Néomycine* une fois par jour sur les lésions.
 - per os : Polaramine* deux comprimés par jour.
- . A sa sortie on prescrit : éosine sur les bulles et Primalan*. L'état cutané est satisfaisant.

III - CONSULTATIONS ULTERIEURES ET EVOLUTION

- . Le 20.2.1978 :
 - Il existe quelques lésions au niveau de l'abdomen et sur la zone interscapulaire, le prurit est modéré.
 - On prescrit : Polaramine* Repetabs
Merfène* incolore et Betneval Néomycine* pommade sur les lésions.

- Un nouveau test de formation de rosettes par les lymphocytes circulants :

I.F. : 1 %

I.F. élution : 1 %

E.RFC = 54 %

le déficit portant sur les lymphocytes B persiste par contre les lymphocytes T sont pratiquement normaux.

- On pratique une étude de l'immunité à médiation cellulaire avec des multitest Meyrieux :

. tétanos : positif

. diphtérie : positif

. streptocoque : positif

. tuberculine : négative

. candida : positif

. tricophyton : négatif

. proteus : faiblement positif (papule de 3 mm 48 heures après - négatif à 72 heures).

. induction au D.N.F.B. à 5 %

0,5 %

0,05 %

la révélation le 4 avril est négative.

Donc bilan pratiquement normal mais avec test à la tuberculine négatif et absence de sensibilisation au D.N.F.B.

. Le 22.5.1978 :

A - ETAT CLINIQUE :

- cutané : lésions cicatricielles et pigmentées, deux cicatrices de bulles récentes, une vésicule présente dans la gouttière vertébrale (qui sera biopsiée).

- général : état relativement bon, pas de dysphagie, pas de dyspnée, aucun signe de compression, pas de circulation collatérale. Mais petite fatigue musculaire au niveau des jambes avec agitation, tremblement des extrémités. L'examen neurologique est en faveur d'une akinésie modérée prédominant à droite avec diminution à droite, micrographie et bradykinésie).

B - BILAN DE CONTROLE :

1° - La radiographie thoracique face et profil ne montre pas de modification de l'image tumorale du médiastin.

2° - Biopsie cutanée d'une lésion :

- Microscopie optique : Dr Hermier :

"... En somme, existence de lésions très discrètes et effectivement en faveur du diagnostic de Senear-Usher".

- Etude en immunofluorescence :

+ couche de malpighi :

fluorescence intercellulaire (AC-ICS) avec présence d'IgG (conjugué au 1/30ème) et de complément : C3/C3c dans les couches profondes conjugué au 1/30ème).

+ Zone basale :

dépôt fluorescence discontinu avec présence de fibrinogène (conjugué au 1/30ème).

3° - Bilan sanguin :

numération et formule normales

test de Coombs direct négatif.

4° - Recherche des anticorps circulants :

a/ anticorps anti-peau :

- . anticorps antisubstance intercellulaire : négative
- . anticorps antimembrane basale : négative.

b/ anticorps antinucléaires : (dosage par la technique de FARR)

- . ACAN d'aspect homogène : positive : titre : 1/1096

. anticorps anti-ADN : positive = 1/256

c/ anticorps antimuscle strié :
positive : titre = 1/30

5° - Electromyogramme (Dr Bady)

"aucun signe de fatigabilité myasthénique chez ce malade. On peut discuter une petite atteinte neurogène périphérique, mais qui peut, à la rigueur s'expliquer uniquement par l'âge du sujet ; par contre il existe un indiscutable tremblement de type parkinsonien".

C - TRAITEMENT :

merfène* incolore et Betneval néomycine* pommade sur les lésions.

IV - EN SOMME, MALADE DE 75 ANS PORTEUR DE LESIONS DE PEMPHIGUS SEBORRHEIQUE DEPUIS DEUX ANS, ET D'UN THYMOME DIAGNOSTIQUE A LA RADIOGRAPHIE UN AN PLUS TARD. MAIS LE RETENTISSEMENT DU THYMOME SUR LE PLAN FONCTIONNEL ETANT NUL, CETTE TUMEUR POUVAIT DEJA EXISTER DEPUIS LONGTEMPS.

A - LA FORME DE PEMPHIGUS DE SENEAR-USHER présentée par Monsieur Claudius T. est relativement limitée et bénigne : il n'y a jamais eu de poussées bulleuses importantes, pas d'atteinte muqueuse, et un prurit très modéré. La corticothérapie locale a toujours suffi à contrôler les lésions.

B - SUR LE PLAN IMMUNOLOGIQUE IL FAUT RETENIR :

1° - L'absence d'anticorps anti-substance intercellulaire circulants.

2° - La présence d'anticorps antinucléaires à des titres relativement élevés (d'aspect homogène à 1/1024 et 1/1096) mais l'absence de cellule L.E. .

3° - Un titre modéré d'anticorps antimuscle strié $\geq 1/30$ comme il est fréquent dans une telle association, mais sans atteinte myasthénique associée.

4° - Quelques perturbations au niveau de la formation de rosettes par les lymphocytes circulants avec :

- diminution des B lymphocytes constatée à deux reprises

- légère augmentation des T lymphocytes constatée une fois, mais qui ne s'est pas maintenue.

5° - Un bilan de l'immunité cellulaire, peu perturbé avec cependant absence de réponse à la tuberculine et au D.N.F.B. .

6° - Une discrète augmentation des β et α globulines.

C - Le thymome est toujours bien supporté et compte tenu de l'âge du malade, aucun geste chirurgical n'est envisagé pour l'instant.

CHAPITRE II

OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE
RAPPORTANT L'ASSOCIATION
PEMPHIGUS ET THYMOME

OBSERVATION N° 1

KOUGH R.H. et BARNES W.T. (52)

1964

Association Pemphigus vulgaire, Thymome, Anémie pernicieuse.

. En décembre 1956, début de l'atteinte dermatologique :

Monsieur X..., âgé de 45 ans, en bonne santé jusqu'alors présente des érosions superficielles de la muqueuse buccale, suivies en janvier 1957 d'une éruption bulleuse sur l'avant-bras gauche ; les bulles vite rompues laissent place à une pigmentation résiduelle. L'éruption vésiculo-bulleuse se poursuit en peau apparemment saine sur les bras, les jambes et les pieds, et sur le tronc (région scapulaire droite, aire présternale).

En avril 1957 l'examen histologique de biopsies cutanées en peau atteinte montre un aspect de Pemphigus vulgaire.

Le bilan sanguin est normal.

Le traitement suivant est instauré :

- Prednisone : 30 mg/jour (effet rapide mais incomplet) auquel est ajouté :
- Diaminodiphénulsulfone : 100 mg/jour d'août 1957 à mars 1959.
- Un bref essai de Sulfadiazine se révèle inefficace.

L'évolution du pemphigus est relativement contrôlée, car de nouvelles bulles apparaissent.

. En mars 1959, hospitalisation au Geisinger Medical Center

Le malade entre pour bilan d'une anémie sévère avec 850 000 globules rouges/

15 000 globules blancs,

Hémoglobine : 2,9

Réticulocytes : 0/mm³

Sidérémie : 235/100 ml/capacité de fixation ferrique : 358

L'électrophorèse des protéines montre :

Albumine : 2,40

Glob : 0,25

α_2 : 0,65

β : 0,78

γ : 1,49

La ponction de moëlle osseuse montre une absence presque complète des précurseurs de la lignée rouge.

Il n'existe pas de sang dans les selles.

La radiographie du thorax montre une masse calcifiée à la partie antéro-supérieure du Médiastin.

L'état cutané n'est pas aggravé (quelques lésions, surtout cicatricielles).

Le traitement comporte outre des transfusions sanguines un arrêt de la Diaminodiphénylsulfone et une diminution des doses de Prednisone.

. En juillet 1959 : Mycose cutanée à Trichophyton Mentagrophytes et à Trichophyton Rubrum sur le cuir chevelu, traitée par l'administration de 750 mg/jour de Griseofulvine.

. En janvier 1961 : seconde hospitalisation.

L'anémie est de nouveau très marquée (globules rouges 900 000, globules blancs : 15 000, Hb : 3,8 g/100 ml, réticulocytes : 1800/mm³, sidérémie : 310, capacité de fixation totale : 560. La biopsie de moëlle identique à la précédente. Le bilan digestif est normal.

L'état cutané est bon : quelques lésions cicatricielles sur la poitrine et la région lombaire, pas de nouvelles bulles.

Le traitement comporte : transfusions sanguines et adjonction de Fluoxymesterone au traitement déjà en place.

. En décembre 1962 : troisième hospitalisation.

- Rechute de l'anémie (Hb : 4,9, globules rouges : 1 400 000, globules blancs : 21 000, réticulocytes : 2 800).

- Reprise de l'activité du Pemphigus cependant modérée avec éruption vésiculo-croûteuse sur le dos du pied gauche.

- Le bilan pratiqué montre :

. Test de Coombs négatif, groupage O Rh

. Electrophorèse des protéines :

Alb : 3,15 g/ml

Glob : 0,31 g

: 0,77

: 0,80

: 1,55

. Ponction de moëlle osseuse :

Cellules myéloïdes : 99 %

cellules érythrocytaires : 1 %

- Test de recherche du phénomène de cellule L.E. très positif : titre hétérophile à 1/56, en l'absence de tout signe clinique de lupus érythémateux chronique ou aigu.

- Des tests de SCHILLING sont pratiqués, l'adjonction de facteur intrinsèque augmente l'excrétion de radiocobalabine qui passe de 5,4 % à 12 % en 24 h. Il n'y a pas d'achlorydrie.

Une thymectomie est alors pratiquée :

Un thymome kystique, encapsulé, sans extension locale est enlevé. L'examen histologique montre une prédominance de cellules épithéliales fusiformes, sans signe de malignité.

. De décembre 1962 à 1963 :

- Le test de formation de cellules L.E. reste invariablement positif,

- il persiste une petite tendance à l'apparition de nouvelles bulles alors que la dose de Prednisone est légèrement augmentée à 12,5 mg/jour.

. En décembre 1963 :

Un nouveau bilan est pratiqué :

- Hb : 12,9
- Test de formation de cellules L.E. : positif
- Présence d'Anticorps Antinucléaires (ACAN) dans le sérum, détectés par I.F. indirecte sur des coupes de peau humaine.
- Présence à un taux faible d'anticorps antithyroglobuline : titre : 1/5 (détecté contre des globules rouges de mouton sensibilisés à la thyroglobuline).
- Absence de facteur rhumatoïde.
- L'immunoélectrophorèse des IgA montre un taux à la limite inférieure du taux normal.

. En janvier 1963 :

Diminution de l'Hb à 9,1.

. En mars 1963 :

Hb à 7,2

La Prednisone est augmentée à 40 mg/jour, avec adjonction de 40 mg/jour de fluoxymestérone.

. Résumé de l'évolution = voir tableau récapitulatif.

. A noter :

- Le Pemphigus a précédé l'anémie et la découverte radiographique du thymome.

- L'apparition du phénomène de formation de $\emptyset$ L E coïncide avec la thymectomie.

- Reprise de l'activité du Pemphigus et aggravation de l'anémie, coïncidant avec l'apparition des Anticorps antinucléaires et antithyroglobuline, deux ans après la thymectomie.

TABLEAU RESUMANT L'EVOLUTION CLINIQUE ET BIOLOGIQUE
DU PEMPHIGUS ET DE L'ANEMIE

DATES	PEMPHIGUS VULGAIRE	ANE- MIE	THYMOME	ACAN	AC Anti- thyro- globu- line	PHENO- MENE DE ØLE	TRAITEMENT
12.1956	lésions buccales	0					
1.1957	lésions cutanées muqueuses	0					
4.1957	histologie ⊕	0					Prednisone 30 mg/j Diaminodiphényl- sulfone 100 mg/j
3.1959	peu de lésions	+++	masse calcifiée à la radio- graphie				sang Prednisone
1960	peu de lésions	amé- lio- ra- tion					
1.1961	reprise activité modérée	+++	thymec- tomie T bénin			+ 1/56	
12.1962 à 12.1963	nouvelles bulles modérément	+				+	Prednisone faible dose
12.1963	persistance nouvelles bulles	+		+	+ 1/5		Prednisone 12,5 mg
1.1963	persistance nouvelles bulles	++					Prednisone 12,5 mg
3.1963	persistance nouvelles bulles	+++					Prednisone 40 mg/j + Fluoxymestérone 40 mg/j

OBSERVATION N° 2

PECK (S.M. et coll.) (85)

1968

Association de Pemphigus Vulgaire, Thymome Malin et Myasthénie

. Femme de 43 ans atteinte depuis plusieurs années de myasthénie, d'un thymome malin (thymectomie pratiquée à une date non précisée). Elle présentait aussi depuis un certain temps des lésions cutanées étiquetées au départ eczéma nummulaire. La date exacte du début de ces lésions n'était pas connue.

. En 1967 : PECK pratiqua un bilan clinique et biologique montrant la présence d'anticorps antisubstance intercellulaire dans le sérum à trois reprises à un taux significatif de 1/270. Il existait aussi des anticorps antimuscle strié. (Voir tableau récapitulatif).

Malgré l'existence d'anticorps caractéristiques du Pemphigus dans le sérum, et une fluorescence intercellulaire sur les biopsies cutanées, il n'y avait ni bulles, ni acantholyse.

Un traitement avec corticostéroïdes, et médicaments cytotoxiques fut mis en place.

. En 1968 : les lésions cutanées s'étaient améliorées sans disparaître totalement.

Les anticorps anti ICS avaient diminués : taux + à 1/80.

Les anticorps antimuscle strié persistaient à un taux encore plus élevé.

L'acantholyse était absente sur les biopsies cutanées.

. La myasthénie était un peu améliorée.

. A noter :

L'évolution favorable de l'état cutané, du titre des anticorps anti ICS, et et à un moindre degré de la myasthénie sous traitement. Alors que les anticorps antimuscle strié n'ont pas d'évolution parallèle, comme on le note souvent.

. Il serait intéressant de savoir si cette malade présentant des anticorps anti ICS, a présenté ultérieurement des lésions typiques de Pemphigus avec acantholyse. Cette évolution serait possible puisque on a rapporté l'apparition d'anticorps caractéristiques du Pemphigus dans le sérum des malades bien avant l'atteinte clinique.

TABEAU RESUMANT L'EVOLUTION CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

DATE	STADE CLINIQUE DU PEMPHIGUS	TRAITEMENT	TITRE AC.ICS	STADE CLINIQUE DE LA MYASTHENIE	TITRE AC.MGA	THYMOME
10.1.1967	3 + pas de vésicules pas d'acantho- lyse	aucun	1/270	3 +	1/910	malin (type non précisé)
12.5.1967	2 + pas de vésicules pas d'acantho- lyse	Cytotoxin	1/270	3 +	1/480	
5.6.1967	1 + pas de vésicules pas d'acantho- lyse	Prednisone 20 mg/jour	1/270	2 +	1/1920	
15.2.1968	1 + pas de vésicules pas d'acantho- lyse	Vincristine Sulfate Testostérone Prednisone 15 mg/jour	1/80	2 +	1/960	

OBSERVATION N° 3

BEUTNER E.H. et coll. (15)

1968

Association de Pemphigus Erythémateux, Thymome et Myasthénie.

. Depuis 1964, M. X..., âgé de 45 ans présentait des signes de faiblesse musculaire.

. Diagnostic de Myasthénie en 1965 : atteinte clinique sévère - Test au Tensilon : faible réponse - à l'EMG : lésions des neurones périphériques et réaction myasthénique.

. Juin 1965 : Thymectomie.

Ablation d'un thymome à prédominance lymphocytaire. Nature bénigne ou maligne inconnue.

. Juillet 1965 : Un mois après la thymectomie apparition d'une dermatite séborrhéique qui se révéla être un Pemphigus érythémateux.

Alors que la myasthénie s'améliorait, des taches érythémateuses, squameuses, et des bulles vite rompues ou avortées s'étaient étalées sur la région présternale et sur le dos. A cette époque les anticorps anti ICS étaient trouvés dans le sérum du malade avant qu'un diagnostic clinique ou histologique fût fait.

. Fin 1965 et début 1966 : Une chute du titre des anticorps anti ICS fut accompagnée d'une rémission des lésions cutanées. A cette époque le malade recevait seulement une corticothérapie locale.

. En août 1966 après un bain de soleil, exacerbation des lésions sur les zones exposées, lésions érythémateuses incluant un rash en ailes de papillon sur le visage, d'aspect pseudo-lupique.

En même temps l'IF montrait une augmentation significative du taux des anticorps ICS et une petite augmentation des anticorps antinucléaires. L'évolution des anticorps antimuscle strié ne se faisait pas en parallèle avec l'amélioration de la myasthénie.

. En 1967 le malade n'ayant reçu que des drogues cholinergiques et une corticothérapie locale était en excellent état général : pas de lésions cliniques de Pemphigus, anticorps anti ICS anticorps antinucléaires à des taux faibles, et la myasthénie plus ou moins en rémission.

(voir tableau récapitulatif).

. Ce tableau met en évidence :

1° La précession des anticorps circulants du Pemphigus (anti ICS) et anticorps antinucléaires, sur l'histologie typique de Pemphigus érythémateux.

2° La présence d'anticorps antinucléaires comme dans de nombreux Pemphigus érythémateux, sans signe de lupus.

3° L'exacerbation bien connue du Pemphigus érythémateux après une exposition aux rayons ultraviolets.

4° L'évolution clinique et biologique parallèle et favorable du Pemphigus érythémateux avec seulement un traitement local.

5° La survenue du Pemphigus érythémateux un mois seulement après la thymectomie. Mais des anticorps anti ICS pouvaient peut-être déjà exister auparavant.

Le tableau ci-dessous résume l'évolution clinique et biologique (IF) avec le traitement :

DATE DES OBSER- VATIONS DE SERUM	DEPOT IMMUNOFLUORESCENT			OBSERVATIONS CLINIQUES	
	AC.ICS (inter ϕ)	AC.AN antinu- cléaires	MGA antimus- cle strié	Pemphigus Erythémateux	Myasthénie
4.65					Δ g $\oplus$
16.06.65					THYMECTOMIE
7.65				RASH ERYTHEMATEUX	
20.10.65	1/210	1/10		séro Δ g +	
3.11.65				histologie +	
9.11.65	1/150-1/160 *	1/40-1/80 *	1/40		
11.12.65	< 1/10	1/10		rémission	rémission
31.1.66	1/50 < 1/10	1/10-1/20 *	>1/40		
8.66				exacerbation a- près bain de so- leil	
13.08.66	1/320-1/400	1/70-1/80 *	1/80		petite fatigabilité
27.08.66	1/200-1/320 *	1/30-1/80 *	1/80	petite amélioration	"
8.09.66	1/150	1/30		amélioration	$\pm$ rémission
9.10.66	1/160	1/160	1/160	"	"
6.01.67	< 1/10	< 1/160	1/160	asympto- matique	$\pm$ rémission

* administration de drogues cholinergiques et traitement local corticoïdes seulement.

OBSERVATION N° 4

HAUSMANOWA I., PETRUSEWICZ T. et coll. (47)

1969

Association de Pemphigus Erythémateux, Myasthénie et Thymome.

- . En décembre 1964, Monsieur J.C., journaliste, ressent des signes de faiblesse musculaire après un effort au niveau des membres supérieurs et de la région pelvienne.
- . En mai 1964 : Une atrophie musculaire importante motive son hospitalisation. L'existence d'une sclérose latérale amyotrophique est évoquée.
- . En mars 1965 : Nouvelle hospitalisation provoquée par un arrêt respiratoire, et collapsus cardiovasculaire. Le malade est mis sous respirateur pendant trois mois. Le diagnostic de myasthénie grave est posé. La radiographie thoracique met en évidence une masse médiastinale antérieure, d'appartenance vraisemblablement thymique.
- . Le 14 juin 1965 : thymectomie : Ablation d'un thymome malin, il existe une dissémination de cellules thymiques dans la région.
- . Fin juin 1965 : Amélioration respiratoire, traitement par 100 mg par jour de mytelase.
- . En septembre 1965 : 3 mois après la thymectomie apparition de lésions de Pemphigus érythémateux sur le visage et sur la poitrine. Diagnostic histologique confirmatif avec acantholyse, et confirmation sérologique avec anticorps anti ICS dans le sérum. Ces lésions disparaissent au bout d'un mois.
- . En 1966 : Bon état général, suppression de la trachéotomie. Pas de fatigabilité. Traitement : mytélase 80 mg par jour.

- . En août 1966 : Après un bain de soleil les lésions de Pemphigus érythémateux réapparaissent et persistent trois mois.
- . En mars 1967 : Pneumonie traitée par antibiothérapie, et assistance respiratoire.
- . En mai 1967 : Aggravation de la myasthénie ; traitement : Aldactone 100 mg par jour, plus mytélase 80 mg par jour.
- . Mi-août 1967 : Bronchite, traitée par antibiotiques, nouvelle poussée myasthénique, augmentation de mytelase à 100 mg par jour. Fin août : le malade est maigre, et présente une matité du lobe inférieur droit.
- . En octobre 1967 : Après bilan sanguin normal, traitement par Imuran 100 mg, ajouté à mytelase et aldactone. Après dix jours de traitement amélioration nette des signes musculaires.
- . En novembre 1967 : traitement : Imuran 100 mg et 50 mg alternés un jour sur deux, mytelase 90 mg par jour, aldactone 50 mg par jour.
- . En août 1968 : Imuran 50 mg par jour, mais mytelase 100 mg par jour. Le malade est dans un état cutané parfait, et musculaire satisfaisant.

Examens biologiques et paracliniques :

. Thorax : La radiographie montre une atélectasie du lobe inférieur du poumon droit, et un emphysème du lobe supérieur et du lobe moyen du même côté. Il n'y a pas d'anomalie médiastinale.

. Dans le sang :

NF normale

glycémie, azotémie, ionogramme, transaminases : normaux

aldolase 17,5 unités.

. L'electromyogramme est typique de la myasthénie.

. L'histologie :

- de la biopsie musculaire est normale

- des biopsies cutanées montrent :

+ une acantholyse intra-épidermique

+ l'étude en immunofluorescence de biopsie de peau saine, en période de rémission met en évidence in vivo la présence : d'IgG et de complément à la jonction dermo-épidermique.

. La recherche des différents anticorps : antipeau (ICS), antimuscle strié (MGA), et antinucléaire, est faite tout au long de l'évolution.

On note :

Anticorps anti ICS : titre au début : 1/200

maximum après l'exposition solaire 1/350

indécelable en 1968 alors que les lésions cutanées ont disparu.

Anticorps MGA : titre au début : 1/40

maximum : 1/1 000 alors que l'état clinique est assez bon stabilisé à la fin à 1/650

donc sans évolution parallèle avec la clinique

Anticorps antinucléaires : maximum à 1/100 au moment des lésions cutanées indécélables en 1968 en fin d'évolution.

CF. tableau récapitulatif.

- On note la survenue du Pemphigus trois mois après la thymectomie.

- La bonne corrélation clinique et immunologique du Pemphigus (anti ICS).

TABLEAU RESUMANT L'EVOLUTION CLINIQUE, BIOLOGIQUE SOUS TRAITEMENT

DATE	MYASTHENIE	PEMPHIGUS ERYTHEMATEUX	THYMOME	MGA	ICS	ACAN	TRAITEMENT
12.63	début						
5.64	+ +						
3.65	+ + + +		diagnostic radio- graphique				
14.06.65	+ + + +		thymectomie				Mytelase 100mg/j
30.06.65	+ + amélio- ration						" " "
9.65	+ +	signes cutanés histologie ⊕			1/200		" " "
11.65	+	0		1/40	1/150	1/90	" " "
1.66	+	0		1/40	<1/15	1/20	Mytelase 80mg/j
8.66	+	recrudescence après bain de soleil + + +		1/90	1/350	1/100	" " "
11.66	+	+ +		1/175	1/175	1/40	" " "
1.67	+	0		1/150	<1/15	<1/15	" " "
11.67	+	0		1/100	0	1/80	Imuran 100mg/j Aldactone 50mg/j Mytelase 80mg/j
1.68	+	0		1/1000	0	<1/20	Imuran Aldactone Mytelase
4.68	+	0		1/650	1/20	<1/15	" "
11.68	+	0		1/650	0	0	Imuran 50mg/j Mytelase 100mg/j

OBSERVATION N° 5

BEUTNER E.H., CHORZELSKI T.P., JORDON R. (16)

1970

Association Pemphigus Erythémateux, Thymome et Myasthénie.

. Malade de sexe féminin présentant depuis l'âge de 12 ans une myasthénie.

A 25 ans survenue d'un pemphigus érythémateux traité par corticothérapie.

A 30 ans découverte d'un thymome dont la nature n'est pas précisée. La thymectomie est pratiquée.

Les doses de corticoïdes administrées et les titres des anticorps ne sont pas connus. Pas d'amélioration après la thymectomie.

OBSERVATION N° 6

JABLONSKA S., CHORZELSKI T., LEBIODA J. (52)

1970

Association de Pemphigus, Thymome et Myasthénie.

. En 1964 : Mme X., âgée de 26 ans, consulte à l'hôpital de Nowa-Huta, pour une éruption bulleuse du tronc, des bras, du visage, apparue quelques mois auparavant.

Cette malade présente en outre depuis l'âge de 11 ans une myasthénie grave (début en 1949).

Les bilans clinique et histologique permettent de diagnostiquer un pemphigus érythémateux avec :

- signe de Nikolsky positif
- bulle acantholytique à l'histologie.

. En 1966 : l'aggravation des signes cliniques fait évoquer un pemphigus foliacé débutant. Mais les récurrences suivantes sont typiques de pemphigus érythémateux en raison d'un érythème du visage et de la localisation aux zones séborrhéïques.

. En 1967 : Confirmation du diagnostic par l'immunofluorescence.

- AC anti ICS ⊕ à 1/80 puis 1/160
- AC antinucléaires ⊕ à 1/40
- AC antimuscle strié ⊕ à 1/40
- (voir tableau récapitulatif)

Les gammaglobulines sont augmentées :

22,8 % soit 7,8 mg %

avec augmentation importante de type macroglobuline à l'immuno-électrophorèse.

La vitesse de sédimentation est augmentée.

Le ionogramme et la numération formule sanguine sont normaux.

. L'électromyogramme confirme la myasthénie, l'épreuve au tensilon est positive.

La biopsie du muscle est normale.

. La pneumomédiastinographie montre une ombre bien limitée dans la loge thymique, interprétée comme celle d'un thymome, d'importance modérée. Aucune intervention chirurgicale n'est proposée.

. Le traitement instauré à cette époque est le suivant :

- Corticoïdes généraux à doses variables (de 10 mg par jour de dexaméthasone à 5 mg par jour plus antibiotiques mariés).

. Dans les suites d'un zona traité par de grosses doses d'antibiotiques, amélioration clinique nette de la maladie.

TABLEAU RECAPITULATIF DE L'EVOLUTION

DATE	PEMPHIGUS	MYASTHENIE	THYMOME	AC.ICS	AC.AN	MGA	TRAITEMENT
<u>1949</u>		début					
<u>1964</u>	début histologie ⊕	bien contrôlée					
<u>1967</u> : Janvier	+ + + + + + +	- d° -	Δg radio- logique	1/80 1/160	1/40 1/40	1/40	Dexamethasone
Février	+ + +	"		1/160	1/10		- d° -
Mai	+ +	"		1/40	1/80		Synalar local
Juin	+	"		1/10	1/20		Synalar local
Août	+	"		1/40			Synalar local
<u>1968</u> : Février *	+ + + +	"		1/320			Synalar local
Avril	+ + +	"		1/80			Synalar local
Mai	+ +	"		1/160		1/10	Synalar local
Octobre	+ + +	"		1/160			Synalar local
<u>1969</u> : Février	+ + + +	"		1/320			Synalar local
courant <u>1969</u>	+	"					Antibiotiques pour zona + Synalar local

Légende : + + + + : signes cutanés très étendus, aggravation
+ + + : signes cutanés étendus
+ + : signes cutanés modérés
+ : peu de signes cutanés, amélioration nette
* : début d'une grossesse avec aggravation des signes cutanés.

OBSERVATION N° 7

JABLONSKA S., CHORZELSKI T., BLAZZCYK M. (53)

1970

Association de Pemphigus Erythémateux, Lupus Erythémateux, Myasthénie.

. Il s'agit d'un homme de 40 ans, présentant déjà depuis un certain temps une myasthénie. Un thymome étant diagnostiqué, une thymectomie est pratiquée.

. Des lésions cutanées typiques de Pemphigus Erythémateux se développent dans les suites immédiates de la thymectomie. Le diagnostic de pemphigus érythémateux est confirmé par l'histologie des lésions, et les résultats de l'immunofluorescence des biopsies cutanées et du sérum (titre des anticorps non révélé dans l'observation).

. Après une exposition intense à la lumière solaire, un érythème marqué apparaît sur le visage, faisant évoquer un lupus érythémateux. Mais, à cette date, aucune localisation systémique n'est présente. Le diagnostic de lupus est cependant retenu avec présence d'immunoglobuline et de complément fixés in vivo, sur la peau saine, et taux d'anticorps antinucléaires élevés.

. Le traitement instauré est alors 100 à 200 mg d'azathioprine par jour.

Le malade est suivi pendant trois ans et traité par azathioprine seule sans corticostéroïdes. L'amélioration des signes cutanés de pemphigus érythémateux est assez rapide sous traitement, suivie de guérison sans rechute. La myasthénie reste stationnaire.

Mais si les signes cutanés de lupus ont disparu, le malade développe une néphrite lupique, confirmée par la biopsie rénale.

OBSERVATION N° 8

HATANO H. (46)

1971

Association chez une même personne de Pemphigus érythémateux, Myasthénie et de
Thymome.

OBSERVATION N° 9

STILLMAN M.A., BAER R.L. (112)

Association de Pemphigus Vulgaire et Thymome.

. Le 1er novembre 1969 : 1ère hospitalisation, d'un homme noir de 62 ans présentant depuis 6 mois une éruption bulleuse du tronc, des extrémités et de la muqueuse bucale.

- La biopsie de bulle récente montre la présence d'acantholyse intra-épidermique. Le diagnostic de pemphigus est posé. Le malade est amélioré progressivement par une corticothérapie locale.

. Le 5 mai 1970 : 2ème hospitalisation

Le malade présente un enrouement et des troubles de la déglutition.

- la laryngoscopie montre la paralysie de la corde vocale gauche.
- des radiographies et tomographies mettent en évidence une masse médiastinale antérieure.
- une angiographie de l'arc aortique ne décèle pas de signes compressifs sur les vaisseaux adjacents.
- signes biologiques : il existe :
 - + une leucopénie à 3 500 GB/mm³
 - + une thrombopénie à 110 000 plaquettes/mm³
- la biopsie de moëlle osseuse est normale
- les tests de Coombs direct et indirect sont négatifs.

. Le 21 juillet 1970 : Thoracotomie : ablation d'un thymome bénin de 5 x 10 cm.

Une recherche clinique et électromyographique de myasthénie est négative. L'état cutané est bien contrôlé par des applications de corticoïdes locaux.

. Le 29 juin 1971 : Exacerbation du pemphigus avec nombreuses bulles sur la face, le tronc, les extrémités, la muqueuse buccale. Il existe en outre des lésions

érythématosquameuses sur le pénis, érythématocroûteuses sur le scrotum ; de petites aires érythématosquameuses au dos des pieds, et des zones de macération interorteils.

Examens paracliniques :

- La biopsie de bulle confirme le diagnostic de pemphigus vulgaire.
- Les recherches mycologiques mettent en évidence la présence de *trichophyton rubrum* sur le dos des pieds, et *candida albicans* sur les organes génitaux.

Etude en Immunofluorescence :

- . IF indirecte du sérum :
 - AC anti ICS $\oplus$ 1/160
 - AC AN $\oplus$ 1/160
 - MGA $\oplus$ 1/10
 - pas d'AC antithymus
- . IF directe de biopsie cutanée
 - + sur une bulle : présence d'AC anti ICS
 - + en peau saine : négative.

Dans le sang :

- NF : leucopénie persistante
- thrombocytopénie
- VS normale
- sidérémie normale
- capacité de fixation totale en fer diminuée
- immunoglobuline (IgA, IgG, IgM) à des taux normaux
- immunoélectrophorèse : diminution nette du taux des gammaglobulines
- test de Coombs direct et indirect : négatif
- recherche de cellule LE négative.

Bilan allergologique :

- hypersensibilité très forte pour : trichophytine-streptokinase-histoplasmine-coccidioïdine
- réaction assez forte pour oïdiomycine
- test au PPD : réaction érythémato bulleuse
- sensibilisation au DNCB positive.

Le traitement instauré :

Prednisone 250 mg/jour alterné avec ACTH 40 unités IM, apporte peu à peu l'amélioration des lésions cutanéomuqueuses.

TABLEAU RECAPITULATIF DE L'EVOLUTION

DATE	PEMPHIGUS	THYMOME	AC.ICS	AC.AN	MGA	TRAITEMENT
10.11.69	présent depuis six mois					Corticoïdes locaux
5.05.70	bien toléré	signes compressifs				
21.07.70	bon état	thymectomie thymome bénin				Corticoïdes locaux
29.06.71	exacerbation		1/160	1/160	1/10	Prednisone 250 mg/jour alterné avec ACTH : 40 Unités

OBSERVATION N° 10KRAIN L.S. (61)

1974

KRAIN L.S., BIERMAN S.M. (60)

1974

Association Pemphigus Vulgaire et Thymome.

Ces auteurs relatent dans une statistique de l'Université de médecine et de l'hôpital de Los Angeles (U.C.L.A.) la présence d'un thymome chez un homme de 52 ans examiné en 1973 pour un pemphigus vulgaire. La nature bénigne ou maligne du thymome n'est pas connue (aucun geste chirurgical n'ayant été pratiqué). Le malade ne présentait pas de myasthénie associée. La chronologie de la survenue du pemphigus par rapport au thymome n'est pas connue.

OBSERVATION N° 11

VETTERS J.M., SAIKIA N.K., WOOD J., SIMPSON J.A. (130)

1973

Association Pemphigus Vulgaire, Thymome et Myasthénie.

- . En février 1966, Mme X..., âgée de 46 ans, d'origine israélienne, présente une ulcération buccale et des nodules volumineux du dos des mains.
- . Quatre mois plus tard : apparition d'une dysphagie, d'un ptosis et de difficultés à porter des objets lourds.
- . En décembre 1966 : Hospitalisation pour bilan. On diagnostique l'existence d'une tumeur thymique et d'une myasthénie.
- . En janvier 1967 : Thymectomie : Très rapidement après l'intervention, la malade présente une éruption généralisée bulleuse, d'importance plus grande au niveau de la cicatrice de thoracotomie. Des biopsies sont pratiquées.

. Résultats histologiques :

1° Thymome :

- aspect macroscopique : tumeur de 10 x 8 x 7,5 cm
- aspect microscopique : prédominance de cellules épithéliales fusiformes, avec peu de lymphocytes de petite taille agglomérés contre les cellules épithéliales. Il n'existe pas de signe de malignité.

2° Prélèvement cutané en peau atteinte :

- avant la thymectomie : aspect peu typique avec fentes suprabasales et dyskératose.
- après la thymectomie : aspect caractéristique de pemphigus vulgaire.

. Etude en immunofluorescence :

- IF directe sur peau atteinte après thymectomie
fluorescence intercellulaire intra-épidermique
 - IF indirecte du sérum avant thymectomie
 - + AC anti ICS : $\oplus$ 1/50
 - + MGA : $\oplus$ 1/60
 - + ACAN : $\oplus$ 1/64
- aucun autre anticorps n'est retrouvé.

. Evolution :

- La myasthénie est traitée par un traitement cholinergique, amélioration nette après la thymectomie, arrêt du traitement en juillet 1967.

- Le pemphigus traité par corticothérapie générale ne s'améliore pas aussi rapidement et des corticostéroïdes sont administrés jusqu'en juillet 1972. L'évolution du titre des anticorps du pemphigus est parallèle à celle de la maladie (voir tableau). La malade présente d'autre part une atteinte muqueuse buccale d'origine candidiasique assez rebelle au traitement spécifique.

. A noter :

- 1° le début atypique de signes muqueux du pemphigus avant toute autre manifestation.
- 2° la présence d'anticorps du pemphigus à 1/50 avant la thymectomie, et en l'absence de tout signe clinique.
- 3° l'explosion du pemphigus dans les suites immédiates de la thymectomie.

TABIEAU RECAPITULATIF DE L'EVOLUTION

DATE	PEMPHIGUS	THYMOME	MYASTHENIE	BIOPSIE CUTANEE	AC. ICS	ACAN	MGA	TRAITEMENT PREDNISONE
2.66	début ± typique			atypique				
6.66	0		début S.F.					
12.66	0	diagnostic	diagnostic		1/50	1/64	1/60	
1.67	éruption généralisée +++	thymectomie		typique + IF ⊕	1/80			15 mg/jour
5.68	persistant	améliorée			1/10			10 " "
3.69	"		guérie		1/40			10 " "
3.70	" +				1/10			3,5 " "
3.71	+				1/10			2,5 " "
3.72	±				< 1/10			2,5 " "
7.72	0				< 1/10			0

OBSERVATION N° 12

LYNFIELD Y.L., PERTSCHUK L.P., ZIMMERMAN A. (71)

1973

Pemphigus Erythémateux provoqué par une allergie de contact, survenant plusieurs années après une thymectomie.

. En 1957 : Un malade de sexe masculin, âgé de 70 ans, entre à l'hôpital de Brooklyn, pour thymectomie (depuis 1951 des radiographies thoraciques montraient un élargissement progressif d'une masse médiastinale antérieure). Ablation d'un thymome bien limité : à l'histologie : type lymphoépithélial, dégénérescence néoplasique certaine. Le malade retrouve un excellent état. On note le développement d'un lymphangiome axillaire gauche et de plusieurs épithéliomas basocellulaires enlevés avec succès.

. En 1970 : Eruption érythématosquameuse modérée, un peu prurigineuse sur la partie supérieure du tronc.

. En 1973 : Agé de 86 ans le malade est de nouveau hospitalisé pour ablation d'un épithélioma basocellulaire du bras gauche. L'éruption présente sur le tronc depuis 1970, est très limitée et bien supportée.

On procède :

- à l'exérèse de l'épithélioma
- à une biopsie de peau atteinte sur le tronc qui montre la présence d'acantholyse avec formation de vésicule concordant avec un pemphigus.

A la fin de ces interventions, la peau incisée est badigeonnée à la teinture de benjoin puis recouverte d'un pansement.

Le second jour post-opératoire apparition sous le pansement et tout autour d'oedème, érythème, bulles, suintement. Traitement par corticoïde local.

. 11 jours après l'intervention : extension du processus bulleux sur la peau jusque-là saine : du dos, tronc, visage, jambes, bras. Signe de Nikolsky positif - Cyto diagnostic de Tzank : présence de cellules acantholytiques - Biopsie de peau atteinte récemment.

. Etude histologique : Pemphigus érythémateux avec bulle acantholytique sous cornée

. En IF directe : fluorescence intercellulaire.

. Le bilan allergologique par patch-tests avec les produits utilisés pour l'intervention montre une réaction très positive en 24 heures pour la teinture de benjoin.

- Cliniquement l'éruption érythématovésiculo bulleuse persiste inchangée, et assez étendue.

. A partir du 37ème jour postopératoire traitement par 60 mg par jour de prednisone qui apporte une amélioration nette. Les doses sont de 40 mg par jour au 54ème jour et les lésions blanchies. Le traitement est arrêté sans rechute au 150ème jour.

- Les examens paracliniques :

+ sanguins : bilan classique normal

+ urinaire : normal

+ thoracique : pas de récurrence locale du thymome

+ étude en immunofluorescence indirecte du sérum :

+ présence d'anticorps

- anti ICS caractéristique du pemphigus

- anti muscle strié

- anti nucléaires (voir tableau)

cf. tableau récapitulatif.

. A noter :

- L'intervalle de 19 ans entre les premières manifestations atypiques du pemphigus (érythématosquameux prurigineux sans bulle) et les premières observations radiologiques du thymome.

- L'intervalle de 3 ans avec la thymectomie.

- La présence d'acantholyse sur les lésions atypiques du tronc malgré l'absence classique de bulle (biopsie en 1973).

- L'extension d'un pemphigus bulleux typique à partir de la réaction d'allergie à la teinture de benjoin : début aux zones d'application, puis généralisation.

TABLEAU RECAPITULATIF DE L'EVOLUTION

DATE	PEMPHIGUS	THYMOME	AC.ICS	MGA	AC.AN	TRAITEMENT
1957		thymectomie thymome malin				
1970	lésions atypiques					
* 1973	lésions bulleuses étendues biopsie ⊕ IF ⊕		1/640	1/40	1/20	
31è j. P.O.	+ + +		1/160	1/40	1/20	
37è j. P.O.						Prednisone 60 mg/jour
	amélioration					
54è j. P.O.	pas de lésions		1/160	0	0	Prednisone 40 mg/jour
150è j. P.O.	pas de rechute		0	0	0	arrêt du traitement

* : Début de l'éruption typique de pemphigus au niveau de l'application de teinture de benjoin - puis généralisation - test très positif à la teinture de benjoin (Patch Test avec poudre concentrée diluée à quantité égale dans de l'éthanol à 95 %).

P.O. : post-opératoire.

OBSERVATION N° 13

TAGAMI H., IMAMURA S., NOGUCHI S., NISHITANI H. (114)

1976

NOGUCHI S., NISHITANI H. (82)

1976

Association de Pemphigus Erythémateux, Thymome Malin et Myasthénie.

Apparition d'une dermatose vésiculobulleuse inhabituelle et d'une myasthénie grave chez un homme japonais avec thymome malin. La dermatose combinait cliniquement et histologiquement à la fois des aspects de dermatite herpétiforme et de pemphigus. Le sérum montrait des anticorps anti ICS, antimuscle strié. Les anticorps anti ICS mis en évidence avant le développement des lésions cutanées. Il s'agissait donc immunologiquement d'un pemphigus (type érythémateux).

. En 1953 : A 20 ans diagnostic d'une masse dans la loge thymique visualisée à la radiographie.

. En 1967 : A 34 ans : début des signes de myasthénie.

. En 1970 : A 37 ans : diagnostic de myasthénie et de thymome. Irradiation au cobalt de la tumeur, sans résultat, apparition de papules érythémateuses transitoires au niveau de la zone irradiée.

. En septembre 1973 : Thymectomie - ablation d'un thymome malin, adhérent aux tissus voisins (thymectomie partielle), de type lymphoépithélial.

. En octobre 1973 : Un mois après la thymectomie le malade présente des vésicules prurigineuses sur la poitrine.

. En novembre 1973 : Nouvelle irradiation au cobalt pendant un mois (dose totale :

3 000 rad).

. En mai 1974 : Développement d'une éruption vésiculeuse et prurigineuse sur le tronc, le visage, les membres, le dos, après exposition au soleil trois jours de suite. Aspect évoquant une dermatite herpétiforme. Deux biopsies sont pratiquées pendant l'hospitalisation à cette époque : la première montre un aspect plutôt en faveur de la dermatite herpétiforme, la seconde faite après administration de 12 mg par jour de Méthyl Prednisolone met en évidence des bulles acantholytiques intra épidermiques en position haute. Le diagnostic de pemphigus érythémateux est porté.

Bilan pratiqué :

. Etude immunologique en immunofluorescence :

- IF directe peau atteinte dépôt d'AC anti ICS.
- IF directe peau saine : absence de dépôt d'IgA à la fonction dermo épidermique.
- IF indirecte du sérum :

1° AC anti ICS

- + des prélèvements de sérum congelés datant de 6 mois et de 3 mois avant la thymectomie sont positifs à 1/20ème.
- + le prélèvement pratiqué lors de l'hospitalisation est positif à 1/40ème.
- + des prélèvements sont faits pendant l'évolution sous traitements avec négativation du taux 9 mois après le début du traitement.

2° AC antimuscle strié

- + taux de 1/160 au moment de l'hospitalisation.
- + un taux semblable existait déjà 6 mois avant la thymectomie.

3° Absence d'anticorps antithyroïde, antinucléaires, antithyroglobuline.

4° AC antithymus (substrat : thymus de veau : fluorescence au niveau du cytoplasme des grandes cellules épithéliales).

- + taux positif à 1/1280
- + taux déjà positif avant la thymectomie à 1/1920.

5° Taux de complément un peu augmenté 52,5 mg/dl ($N = 39,7 \pm 7$).

Etude des lymphocytes

- . NF : GB : 6 500 avec 9 % lymphocytes, 87 % polynucléaires, 4 % monocytes.
- . Diminution du test de cytotoxicité à la PHA des lymphocytes circulants 28 % ($N : 48 \pm 2,8$ %).
- . Petite augmentation du test des rosettes avec GR de moutons : 67,5 % ($N : 50$ à 60 %).
- . En IF : augmentation du taux de cellules fluorescentes : 30,9 % ($N : 20$ %) avec dépôt d'Ig, IgA, IgM (technique d'IF de surface).
- . Etude de la répartition des lymphocytes circulants par le test de la mobilité cellulaire à l'électrophorèse du sang périphérique :
 vitesse : 1,23 /sec/ /cm
 avec : 83 % de T lymphocytes ($N = 66,1 \pm 13,1$ %)
 17 % de B lymphocytes ($N = 33,9 \pm 13,1$ %)
 donc petite augmentation des T lymphocytes
 petite diminution des B lymphocytes.

Bilan allergologique

- Tests au DNCB et à la tuberculine positifs.
- Pas d'hypersensibilité anormale mise en évidence.

Evolution et traitement

. les premiers symptômes ont diminué rapidement quand la Méthyl Prednisolone fut remplacée par 100 mg par jour de Dapsone, puis 8 mg par jour de Méthyl Prednisolone et 50 mg par jour d'Azathioprine, avec amélioration des signes cutanés et musculaires.

. à la dernière visite 9 mois après le début du traitement le malade présentait seulement quelques lésions sans vésicule sur la poitrine (à ce moment taux des A.C. anti ICS négatif).

. A noter :

1° L'existence d'AC du pemphigus 6 mois avant la thymectomie et avant l'apparition de vésicules, mais alors que le thymome était connu.

2° Le rôle de l'irradiation : soit cobaltothérapie, soit exposition aux

ultra-violets solaires dans le déclenchement de l'éruption (brutale et étendue après le bain de soleil).

3° La bonne évolution du pemphigus sous traitement avec évolution parallèle des AC anti ICS.

4° L'évolution sans parallélisme des AC anti muscle et antithymus.

5° Les perturbations modérées notées dans le bilan d'exploration des lymphocytes.

TABEAU RECAPITULATIF DE L'EVOLUTION

DATE	PEMPHIGUS	THYMOME	MYASTHENIE	AC.ICS	MGA	AC ANTI THYMUS	IRRA- DIATION	TRAITEMENT
1953		aspect radiolo- gique						
1967			début					
1970	papules rouges	diagnostic	diagnostic				cobalt	
3.1973				1/20	1/160	1/1920		
6.1973				1/20	1/160			
9.1973		Thymectomie						
10.1973	quelques vésicules							
11.1973							cobalt	
5.1974	vésicules + + + +			1/40	1/160	1/1280	soleil	corticoïdes + azathioprine
2.1975	lésions discrètes			0	1/160	1/1280		idem

OBSERVATION N° 14

R. TOURAINE, J. REVUZ, Y. de PROST et R. PHELIPOT (126)

1976

Association Pemphigus Erythémateux, Thymome, Myasthénie.

- . M. C..., 51 ans, présente depuis 1972 une myasthénie traitée par Néostigmine 15 mf trois fois par semaine) de façon satisfaisante avec cependant persistance d'un léger ptosis de l'oeil gauche lors de la manoeuvre de Mary Walkes.
- . En décembre 1974 : Apparition de petites bulles vite desséchées dans le sillon nasogéen droit - extension en quelques semaines à la nuque et aux épaules.
- . En mars 1975 : Extension rapide à la partie supérieure du thorax. L'examen histologique montre une image de spongiose éosinophile et une bulle intra épidermique confirmant le diagnostic de Pemphigus Superficiel (J. Civatte).
- . En mai 1975 : Le bilan à l'hôpital Henri Mondor montre :
 - sur le plan clinique : des lésions érythématocroûteuses et des bulles flasques sur la nuque et la moitié supérieure du tronc.
absence de lésions muqueuses.
 - sur le plan biologique :
 - IF directe sur biopsie de peau :
dépôts d'IgG et de complément sur la substance intercellulaire de la périphérie des bulles (J. Thivolet, C. Sultan).
 - IF directe du sérum :
AC circulants anti ICS positifs au 1/50
AC antimuscle strié positifs au 1/10
pas d'AC antinucléaire
 - Immunoélectrophorèse :
IgG à 725 mg/100 ml légèrement diminuées
(N : 1300 $\pm$ 400 mg/100 ml)

taux des fractions C3, C4, C3 Pa du complément normaux

taux de l'hormone thymique (J.F. Bach) légèrement supérieur à la normale.

Urée, glycémie, créatinémie, numération de formule sanguine, électrophorèse des protides sont normaux.

- les investigations radiographiques (tomographies, médiastinographie gazeuse) révèlent une masse arrondie, bien limitée de nature thymique très vraisemblables.

. Le pemphigus est traité à partir du 4 juin 1975 par la prednisone 40 mg par jour pendant deux semaines sans résultat puis par 60 mg par jour associés à 100 mg de cyclophosphamide. Deux mois après, il n'y a aucune amélioration clinique et les AC anti ICS circulants sont positifs à 1/1000.

. Le 26 septembre 1976 : Ablation par le Docteur Le Brigand d'un thymome bien encapsulé de 7 cm de diamètre. Le thymus en évolution graisseuse importante est également enlevé. Les suites opératoires sont simples.

L'examen histologique montre un thymome épithélial pur à cellules fusiformes (Dr Verney, Dr Wechsler).

. Deux semaines après : octobre 1976 : arrêt de la néostigmine, arrêt du cyclophosphamide, la prednisone est diminuée à 30 mg, puis quatre mois à 5 mg par jour, puis tous les deux jours. Les lésions ont très rapidement disparu.

. Janvier 1977 : Absence de signes cliniques de pemphigus et de myasthénie - absence d'anticorps anti ICS circulant - persistance d'anticorps anti muscle strié à 1/10 - Traitement prednisone 5 mg tous les deux jours.

OBSERVATION N° 15

BOLGER T.M.

Rapport au Congrès de Turin (1969) sur les Anti Paludéens dans les dermatoses bulleuses - Observation complétée par (126)

. En 1952 : Mme X..., italienne de 39 ans est traitée à l'hôpital Saint-Louis pour un pemphigus végétant par quinacrine.

. La guérison initiale fut suivie par trois récurrences de plus en plus bénignes en 1954, 1955, (au cours d'une grossesse gemellaire terminée par l'accouchement d'un enfant mort-né et d'un enfant vivant, ayant présenté ultérieurement des troubles psychiques) et 1956. Ces trois récurrences furent traitées également par antipaludiques de synthèse (dose totale en 4 ans = quinacrine 116 mg, nivaquine 44 mg, flavoquine 81 g, utilisées successivement) associés à des cyclines (dose totale : auréomycine 341 g, tétracycline 79 g) et de petites doses de corticoïdes (cortisone 2 500 mg, hydro cortisone 3 520 g, cortancyl 500 mg).

. A partir de 1958 : guérison totale sans aucun traitement d'entretien.

. En 1970 : Hospitalisation dans le service de Pr Turiaf (douze ans après) pour thymome avec myasthénie. L'état cutané était tout à fait normal.

Mais la malade succomba à une septicémie à pyocyanique.

OBSERVATION N° 16

YOSHINAGA H. et al. (136)

1977

Association de Pemphigus foliacé, Thymome, Myasthénie, Néphrose et Aplasie sanguine.

OBSERVATION N° 17

SAFAI B., GUPTA S., GOOD R.A. (98)

1978

Association Pemphigus Vulgaire, syndrome d'immunodéficience et thymome.

- . Homme de 44 ans en bonne santé jusqu'en 1969, où des signes cliniques de myasthénie apparaissent. Le diagnostic est confirmé, et le malade traité avec du mestinon avec un assez bon résultat.
 - . En 1970 : A la radiographie thoracique on note un élargissement du médiastin supérieur. Une thoracotomie avec biopsie du thymus est pratiquée : à l'histologie il s'agit d'un thymome bénin avec prédominance de la prolifération des cellules épithéliales. Pendant cinq semaines, la loge thymique est irradiée au cobalt. La myasthénie s'améliore, une toux persiste.
 - . En décembre 1973 toux persistante et productive. Sur les clichés thoraciques existe une infiltration pulmonaire bilatérale, le médiastin n'est pas modifié. Une biopsie pulmonaire objective une pneumonie chronique avec fibrose. Le traitement antibiotique améliore le malade.
- En même temps, apparition d'ulcérations douloureuses de la muqueuse buccale, non améliorées par de la mycostatine.
- . En mai 1975 : Nouvelle hospitalisation pour bilan. Sur le plan pulmonaire, il existe des râles diffus. La myasthénie est limitée à une diplopie occasionnelle. Mais les ulcérations multiples douloureuses de la langue et de la muqueuse buccale affectent le malade.

Bilan pratiqué :

- radiographies thoraciques normales
- pas de troubles thyroïdiens.

. Bilan immunologique :

IgG = 540 mg % (N : 800-180)

IgA = 215 mg % (N : 90-400)

IgM = 582 mg % (N : 60-250)

IgE = 55 U.I. (N : 10-506)

. Etude du complément sérique et de ses composants; normale

. Etude des lymphocytes circulants :

Test au NBT étudiant la répartition lymphocytaire en subpopulation :

+ T. lymphocytes 67,5 % (formant des rosettes avec des globules rouges de mouton)

donc 22 % avec récepteur pour le fragment fc des IgG

+ pas de lymphocytes porteurs d'immunoglobines de surface

+ absence de B. lymphocytes circulants (formant des rosettes avec les globules rouges de souris).

. Etude in vitro de la fonction lymphocytaire :

1° réponse aux mitogènes (PHA. PWN. Con A) très diminuée

2° pas de réponse lymphocytaire aux stimulations antigéniques avec les antigènes communs (Candida albicans - E. Coli - staphylocoque aureus - PPD).

. Etude In vivo de l'Immunité à Médiation Cellulaire avec des tests épicutanés standard (moisissures - candida albicans - streptokinase - streptodornase). Tous les tests sont négatifs.

+ Dans le sérum : dosage du "facteur thymique" (hormone de J.F. BACH) taux normal

. Recherche des anticorps varié dans le sérum :

absence d'anticorps antinucléaire

d'anticorps antimuscle lisse

d'anticorps antithyroïde

pas de facteur rhumatoïde.

absence d'anticorps anti antistance intercellulaire (AC anti ICS du pemphigus)

+ mais immunisation du malade après vaccination pour la thyphoïde et la poliomyélite.

. Biopsie des ulcérations buccales

- microscopie optique : bulle acantholytique supra basale
- étude en IF directe :
 présence d'une fluorescence intercellulaire
 avec dépôt IgG
 absence d'IgM, IgA et de C3

Le diagnostic de pemphigus vulgaire à manifestation uniquement muqueuse est posé, et le malade traité par des injections intralésionnelles d'une suspension d'acétonide de triamcinolone (3 mg/l) qui apportent la guérison.

Le même traitement local, à visée préventive est répété toutes les quatre à six semaines. Il n'y a pas de rechute.

Profil immunologique : troubles de l'immunité humorale et cellulaire :

1° Répartition des lymphocytes circulants :

- + T : nombre normal
- + B : absence

2° Fonction lymphocytaire

- + dépression de la fonction des T. lymphocytes.
- + malgré l'absence de B. lymphocytes circulants,
 présence dans le sérum d'immunoglobulines avec :
 IgA et IgE : taux normaux
 IgM très augmentées
 IgG un peu abaissées.

3° Anticorps du pemphigus

- + fixés : positifs
- + peu d'anticorps circulants.

TABLEAU RECAPITULATIF DE L'EVOLUTION

DATE	PEMPHIGUS	MYASTHENIE	THYMOME	PNEUMONIE	AC. ICS		TRAITEMENT
					FIXES	CIRCULANTS	
1969		début Δg					Mestinon
1970			Δg thymome bénin de type épithélial	début			Cobalt
1973	début atteinte buccale		pas de récidence	aggravation			Antibiotiques
1975	aggravation Δg P. vulgaire		pas de récidence	pneumonie chronique	+	0	Corticothérapie intra- lésionnelle

OBSERVATION N° 18

KAVLI G. (58)

1978

Association Pemphigus vulgaire et Thymome.

- . En décembre 1975 : Homme de 55 ans, examiné pour une dermatose bulleuse étendue. La biopsie de peau atteinte montre une bulle acantholytique supra basale.

L'immunofluorescence en microscopie optique met en évidence un dépôt d'IgG et de C3 dans les espaces intercellulaires de la région basale de l'épiderme. Dans le sérum les anticorps anti ICS sont présents.

Le titre des anticorps antinucléaires est de 1/250. Le diagnostic de pemphigus vulgaire est porté. Le traitement instauré est le suivant : prednisone 110 mg par jour en augmentant jusqu'à 250 mg par jour, plus azathioprine 150 mg par jour.

- . En avril 1976 : alors que le malade reçoit 40 mg par jour de prednisone apparition d'un bloc de branche droit entraînant la mort.

A l'autopsie, on découvre des embols des artères pulmonaires et un thymome de 112 g, histologiquement bénin, dont la présence n'était pas connue auparavant.

Cette observation est la seule où le diagnostic de thymome associé au pemphigus fut fait à l'autopsie du malade.

CHAPITRE III

RESULTATS - DISCUSSION

- I . Données Générales
- II . Caractéristiques de l'association
- III . Les Manifestations cliniques
- IV . L'Etude Immunologique
- V . Les Traitements proposés
- VI . L'évolution

I - DONNEES GENERALES

A - NOMBRE DE CAS ETUDIES : 19

dont 1 = objet de notre observation
18 = cas publiés dans la littérature dont 2 cas rapportés brièvement,
les observations étant publiées en japonais.

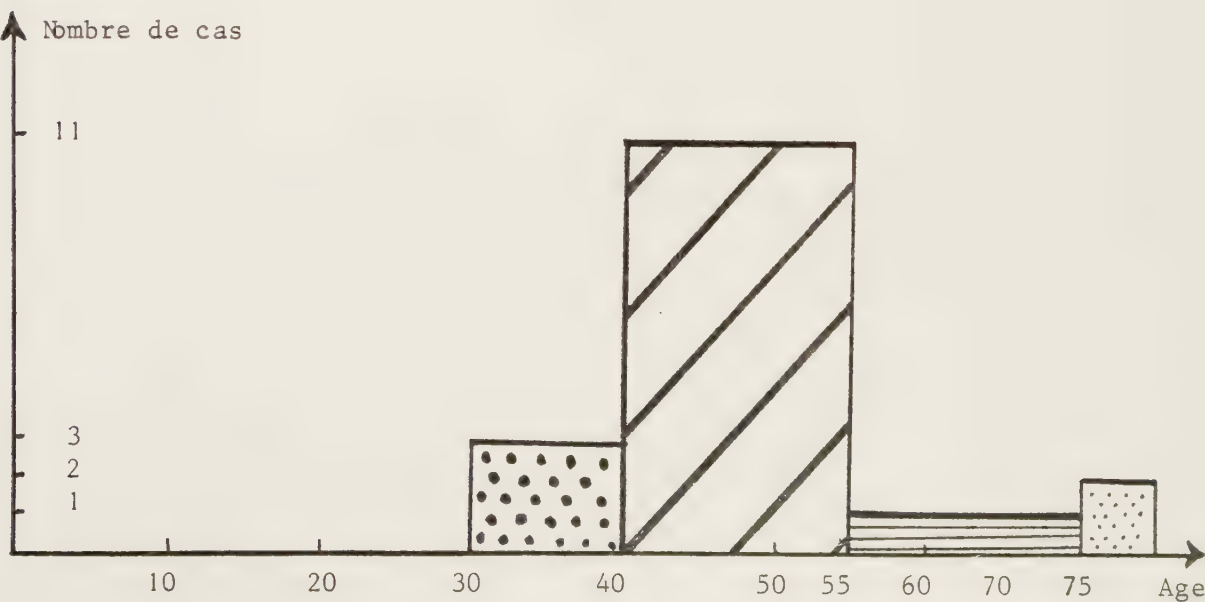
B - SEXE

- . 13 hommes (67,5 %)
- . 4 femmes (32,5 %)
- . 2 sexe non communiqué

Donc nette prédominance masculine.

C - AGE

- . 17 cas dont l'âge est connu
- . âges limites = 30 à 75 ans.



- prédominance pour la survenue à l'âge moyen
 - . 11 cas entre 40 et 55 ans (64 %)
 - confirmant les données classiques des auteurs (Degos Hadida)
- alors qu'il y a :
 - . 3 cas avant 40 ans (18 %)
 - . 3 cas après 60 ans (18 %)
 - cont 2 après 70 ans (12 %)
- âge de survenue abaissé pour les femmes.
 - . 2 cas à 30 ans
 - . 1 cas à 39 ans
 - . 1 cas à 43 ans.

II - CARACTERISTIQUES DE L'ASSOCIATION

Tableau résumant les principales caractéristiques :

- . la chronologie exprimant si le pemphigus est survenu avant ou après le diagnostic de thymome.
- . l'intervalle de temps est exprimé en mois.

N°	AUTEUR	SEXE	AGE	PEMPHIGUS TYPE	THYMOME TYPE	CHRONOLOGIE	INTERVALLE (mois)	ASSOCIATION
1	KOUGH et BARNES 1964	M	45	Vulgaire	Bénin	Avant	27	Anémie pernicieuse
2	PECK 1968	F	43	Vulgaire	Malin	Après thymectomie?	?	Myasthénie
3	BEUTNER 1968	M	43	Erythémateux	Bénin	Après thymectomie	1	Myasthénie
4	HAUSMANOWA 1969	M	45	Erythémateux	Malin	Après	7	Myasthénie
5	BEUTNER 1970	F	30	Erythémateux	?	Avant	60	Myasthénie
6	JABLONSKA 1970	F	30	Erythémateux	Bénin	Avant	36	Myasthénie
7	JABLONSKA 1970	M	40	Erythémateux	Bénin	Après thymectomie	1	Myasthénie + lupus
8	HATANO 1971	?	?	Erythémateux	?	?	?	Myasthénie
9	STILLMAN et BAER 1972	M	62	Vulgaire	Bénin	Avant	12	Mycose
10	KRAIN 1973	M	52	Vulgaire	?	?	?	0
11	VETTERS 1973	M	46	Vulgaire	Bénin	Avant	10	Myasthénie
12	LYNFIELD 1973	M	70	Erythémateux	Malin	Après	228	Allergie cutanée
13	NOGUSHI NISHITANI 1976	M	41	Erythémateux	Malin	Après	132	Myasthénie
14	TOURAINÉ 1976	M	51	Erythémateux	Bénin	Avant	5	Myasthénie
15	TOURAINÉ BOLGERT 1976	F	39	Végétant	?	Avant	144	Myasthénie
16	YOSHINAGA 1977	?	?	Foliacé	?	?	?	Myasthénie Néphrose Aplasie
17	SAFAI 1977	M	44	Vulgaire	Bénin	Après	36	Myasthénie Déficit immunitaire
18	KAVLI 1978	M	55	Vulgaire	Bénin	Avant	5	Embolie pulmonaire
19	THIVOLET 1978	M	75	Erythémateux	inconnu	Avant	24	Parkinson

A - MODALITES D'ASSOCIATION

1/ association simple :

1 cas : Pemphigus + thymome - observation n° 10 de KRAIN.

2/ associations multiples :

a/ avec la myasthénie :

13 cas = 68 %

- . dans 12 cas la myasthénie a précédé le pemphigus
- . dans 1 cas la myasthénie est apparue 5 mois après le pemphigus
- . tous les cas féminins ont une myasthénie associée.

b/ avec d'autres manifestations :

- affections hématologiques : 2 cas. (obs. n° 1 et 16).
- néphrose : 1 cas (n° 16).
- mycose cutanéomuqueuse : 1 cas (n° 9)
- déficit immunitaire : 1 cas (n° 17)
- L.E.A.D. avec néphrite lupique : 1 cas (n° 7)
- réaction d'allergie de contact : 1 cas (n° 12) avec exacerbation du pemphigus
- Parkinson : 1 cas (n° 19).

c/ les associations où le système de l'immunité est sollicité paraissent donc privilégiées.

B - REPARTITION DES DIFFERENTS PEMPHIGUS

1°/ Les résultats

Pemphigus Vulgaire : 7 cas = 36,8 %
 Pemphigus Erythémateux : 10 cas = 52,6 %
 Pemphigus Végétant : 1 cas = 5,2 %
 Pemphigus Foliacé : 1 cas = 5,2 %

2°/ La répartition dans la littérature

d'après M. FRIONNET sur 241 cas (38)

la répartition des différents pemphigus est la suivante :

Pemphigus Vulgaire = 53 %

Pemphigus Erythémateux = 23 %

Pemphigus Végétant = 6 %

Pemphigus Foliacé = 18 %

3°/ Interprétation = La place privilégiée du Pemphigus Erythémateux

. Le pemphigus érythémateux ou séborrhéique ou maladie de SENEAR-USHER est donc plus de deux fois plus souvent rencontré lors de l'association avec le thymome.

. Rappel sur le pemphigus de SENEAR-USHER : Problèmes nosologiques et étiopathogéniques.

- La première description sous le nom de pemphigus combinant un aspect inhabituel de lupus érythémateux par Senear et Usher date de 1926 (107). Cette affection a intéressé d'autres auteurs : GRINDON, 1928 (42), considéré par TAUSSIG (118) comme une variété de lupus, SENEAR le dénomme pemphigus érythémateux en 1949 (108). Sa place nosologique a alors été longtemps discutée par chaque auteur même si les aspects cliniques étaient reconnus par tous. GREIVEAUD et DUVERNE en 1951 (43), TOURAINE (125), BUREAU (20) établissent le tableau clinique classique de la maladie = dermatose d'aspect polymorphe et variable composée d'une triade où chaque élément peut apparaître parfois isolé pendant un certain temps :

1° - bulles pemphigoïdes parfois tardives

2° - dermatite séborrhéique.

3° - éruption érythématolupoïde, inconstante souvent précoce.

Les zones séborrhéiques (surtout le tronc, le visage) sont touchées en priorité. Les muqueuses plus rarement atteintes. Le prurit est souvent violent, l'évolution est chronique mais d'un pronostic peut-être meilleur que les autres formes.

La sensibilité à la lumière est notée, (56) fait que l'on retrouve dans deux observations n° 3 (15) et n° 13 (82) où il existe en outre des réactions cu-

tanées après cobaltothérapie. L'histologie montre une bulle intramalpighienne, généralement haut située, avec une granuleuse amincie ou disparue, et un épiderme souvent épaissi et hyperkératosique (33 - 45). La théorie uniciste faisant du pemphigus érythémateux un mode de début du pemphigus vulgaire ou foliacé (20 - 43 - 92 - 125 - 131), sans véritable autonomie a été opposée à une théorie plus dualiste.

Avec les apports de l'immunologie (17 - 24 - 25 - 27 - 68 - 71 - 95 - 124) les désordres immunitaires spécifiques du pemphigus érythémateux sont principalement :

1° existence d'auto anticorps ant substance intercellulaire fixés dans tous les cas et circulants dans un grand nombre, comme les autres variétés du pemphigus.

2° présence dans de nombreux cas d'une fluorescence à la jonction dermo-épidermique, surtout en peau exposée, due à des anticorps antimembrane basale, composés d'immunoglobulines (IgG - IgM) et de complément. Mais absence d'anticorps antimembrane basale circulants.

3° présence assez fréquente d'anticorps circulants antinucléaires, souvent à des taux élevés.

Il existe donc des aspects immunologiques communs sinon voisins entre le pemphigus séborrhéique et le lupus érythémateux (fluorescence à la jonction dermo-épidermique, anticorps antinucléaires). Les rapports du pemphigus séborrhéique avec le lupus érythémateux ont provoqué de nombreux travaux. RICHTER dès 1953 (93) signalait déjà la présence de cellule L.E. dans un cas de pemphigus de SENEAR - USHER. LEVER en 1965 (68) a posé les frontières entre ces deux affections, néanmoins le problème n'est pas résolu. Car il existe aussi des cas où le pemphigus érythémateux s'accompagne d'un lupus érythémateux démontré (obs. n° 7 (53)).

En 1972, SAIKIA (100) relatait 3 cas de cancer associé au pemphigus érythémateux.

En 1977, Mme JABLONSKA (55) établissait ainsi la pathologie et les rapports du Pemphigus érythémateux avec le lupus :

- sur 54 cas de pemphigus séborrhéique :
- IF indirecte = (anticorps circulants)

- . AC = antistubstance intercellulaire : 89 %
- . AC - antinucléaires : 31 % (souvent) des titres élevés)
- IF directe :
 - . Fluorescence intercellulaire : - peau exposée 100 %
 - peau non exposée 99 %
 - . Fluorescence en bande le long de la jonction dermo-épidermique : - peau exposée 81 %
 - peau non exposée 23 %

Cette statistique incluait les deux cas de pemphigus, thymome et myasthénie relatés dans les précédentes observations (n° 6, et 7). L'étude en microscopie électronique du cas n° 7 où un véritable lupus érythémateux est survenu, a mis en évidence la présence d'inclusions intracellulaires de "type pseudoviral".

Le Pemphigus séborrhéique présente incontestablement dans la majorité des cas des phénomènes autoimmuns plus élaborés que les autres pemphigus, et qui ressemblent à une partie des troubles du lupus érythémateux (anticorps antinucléaires, fluorescence le long de la membrane basale). On ne peut cependant assimiler les deux maladies, malgré une certaine parenté. STRINGA (113) a d'ailleurs mis en évidence une différence de la réponse immunitaire vis-à-vis des antigènes érythrocytaires A et B dans le lupus (réponse augmentée) et dans le pemphigus érythémateux (réponse normale). L'association thymome - lupus érythémateux a été relatée (64).

La prédilection du thymome pour la forme séborrhéique du pemphigus reflète peut-être la conséquence de désordres immunologiques plus sévères entraînés par le thymome.

C - REPARTITION DES DIFFERENTS THYMOMES - COMMENTAIRES

1° Rappels sur le Thymus et sa Pathologie Tumorale (91)

a/ définition

On appelle thymomes des tumeurs bénignes ou malignes développées à partir du thymus.

b/ rappels sur le thymus

1 Situation anatomique

Le Thymus est un organe glandulaire, lobulé, transitoire, situé en avant de la trachée, du péricarde et des vaisseaux médiastinaux ; en arrière du plastron sterno-chondral et des plans superficiels ; entre les deux poumons et les plèvres médiastinales ; et au dessous du corps thyroïde qu'il atteint le plus souvent par son extrémité supérieure.

2 Evolution avec l'âge

A la naissance il mesure 5 x 2 cm et pèse 5 g. Il augmente jusqu'à la puberté (40 g), puis involue peu à peu (20 g à 30 ans, 5 g à 70 ans).

3 Structure histologique

Il existe deux zones différentes dans le thymus :

- une zone corticale, faite du tissu adénoïde de HIS, comportant une fine trame de cellules étoilées et des cellules arrondies comparables à celles des ganglions lymphatiques. Cette zone a un aspect foncé en fonction des mitoses, elle est divisée en nodules.

- une zone médullaire, plus claire, moins riche en éléments lymphoïdes, contient les corpuscules de HASSAL qui correspondent à l'empilement concentrique de cellules épithéliales avec des ébauches de kératinisation (dermosomes tonofilaments, kératohyaline sont présents).

La constitution de ces deux zones est fondamentalement la même, comprenant :

- . les cellules épithéliales formant la charpente de l'organe
- . les lymphocytes thymiques ou thymocytes.

Mais on peut décrire aussi : des plasmocytes, des éosinophiles, des macrophages et des cellules myoïdes.

4 Rôle du Thymus (90)

- . Le thymus joue plusieurs rôles dans les phénomènes immunitaires :

- différenciation des lymphocytes T, impliqués dans les réactions à médiation cellulaire, et dans les phénomènes de coopération avec les cellules B

responsables par l'intermédiaire des plasmocytes de l'immunité humorale (sécrétion d'anticorps). Cette différenciation des lymphocytes thymodépendants se fait sous l'influence d'un facteur soluble "hormone de J.F. BACH".

- les lymphocytes T agissent sur les lymphocytes B (ou thymo-indépendants) de deux façons :

- . soit coopération, stimulation T "Helper"
- . soit effet suppressif T "suppressor"

- d'autre part le thymus a un rôle sur le maintien de la reconnaissance des antigènes de l'organisme. Les maladies autoimmunes traduisent une perturbation de la fonction régulatrice, en particulier de la fonction suppressive du thymus et des cellules T vis à vis de la production d'anticorps, notamment des anticorps dirigés contre ces propres antigènes de l'organisme.

c/ classification des thymomes

Plusieurs classifications ont été proposées (10 - 40 - 65 - 66). Nous adopterons la suivante (89 - 90).

1 Les tumeurs parfaitement bénignes

- . Les kystes simples (qui sont des résidus branchiaux)
- . Les thymolipomes (tissu adipeux adulte séquestrant des îlots de tissu thymique normal).

2 Les tumeurs thymiques "vraies"

constituées à partir des populations cellulaires qui constituent le thymus : cellules épithéliales et lymphocytes, pour lesquelles il est parfois difficile de retrouver la malignité.

- . Tumeurs développées à partir des cellules épithéliales.
 - Thymomes lymphoépithéliaux (60 % des cas)
 - . encapsulé ou invasif
 - . dans lesquels persistent plus ou moins de cellules épithéliales, le critère de malignité s'accroissant avec leur nombre (74).
 - . il en existe 4 types histologiques principaux :
 - à prédominance épithéliale 22 %

- mixte 54 %
- à cellules fusiformes 11 %
- forme lymphocytaire 13 %

- Carcinomes du thymus : plus rare, appartenant au système A.P.U.D.

. Tumeurs lymphocytaires

- Lymphosarcomes (surtout chez l'enfant)
- Maladie de HODGKIN à début intrathymique.

d/ les associations possibles des thymomes (91 - 97)

1° Avec la Myasthénie

Association la plus connue, pour laquelle deux hypothèses pathogéniques sont proposées :

- . théorie hormonale
- . théorie immunologique avec A.C. antirécepteur à l'acétylcholine.

2° Avec les Maladies auto-immunes

Cette association est connue depuis longtemps chez l'animal (80). Parmi les maladies autoimmunes associées, les unes dues à l'action d'autoanticorps sécrétés par les cellules B, les autres résultant de l'action cytotoxique de lymphocytes T avec une combinaison possible des deux,

Il faut citer :

- . la thyroïdite d'Hashimoto
- . le lupus érythémateux
- . la polyarthrite rhumatoïde
- . la dermatomyosite
- . la polymyosite
- . la myocardite granulomateuse
- . les anémies hémolytiques.

Et le Pemphigus.

3° Avec des déficits immunitaires

- . à retentissement humoral
- . à retentissement cellulaire principal
(candidose cutanéomuqueuse chronique) = (81).

. déficits mixtes incomplets.

4° Avec des Erythroblastopénies

5° Avec les néoplasmes

(leur fréquence semble augmenter de façon inversement proportionnelle avec le taux de l'hormone de J.F. BACH).

2° Les Résultats des Observations

a/ nature des différents thymomes

. Thymomes considérés comme bénins : 9 (69,2 %) dont :

- 4 thymomes lymphoépithéliaux avec prédominance de cellules épithéliales fusiformes.
- 1 thymome de forme lymphocytaire.
- 4 thymomes dont la structure n'est pas précisée.

. Thymomes considérés comme malins : 4 (30,7 %)

- 1 thymome lymphoépithélial
- 3 thymomes de structure histologique non précisée.

. Thymomes non classés : 6

- Parmi lesquels figure celui de Monsieur Claudius T...., aucun geste chirurgical explorateur n'ayant été pratiqué.

. Le type de thymome lymphoépithélial semble donc prédominer (83,3 %) la forme à cellules épithéliales fusiformes est peut-être la plus fréquente.

. Cependant il est possible de critiquer ce résultat à la lumière des données récentes (66 - 74 - 87 - 90) sur les critères histologiques de la nature bénigne ou maligne des thymomes, les auteurs actuels considérant surtout la répartition L/E pour le pronostic. Ce rapport n'a jamais été vraiment calculé. Par ailleurs il est souvent difficile de détecter sur les aspects atypiques des cellules (qui peuvent manquer) une malignité possible mais latente.

. Souvent, comme dans plusieurs cas que nous relatons les thymomes non envahissants, encapsulés ou bien limités sont considérés comme bénins. Nous en tiendrons compte pour la discussion étiopathogénique en sachant parfois modérer cette prédominance de thymomes bénins.

b/ chronologie entre les deux affections

Le Pemphigus a précédé le thymome

- . 9 pemphigus ont donné des manifestations cliniques et biologiques avant que l'existence du thymome soit connue (56,2 %)
- . L'intervalle de temps entre les deux diagnostics s'échelonnait de 5 mois (minimum) à 144 mois = 12 ans/maximum.

Le Thymome a précédé le Pemphigus

- . 7 fois le thymome était connu lorsque le Pemphigus est apparu (43,8 %)
- . L'intervalle de temps s'étageait entre moins d'un mois (minimum) à 19 ans (maximum).
- . Parmi ces observations, il faut isoler les pemphigus survenus après thymectomie : 5 cas.
L'intervalle de temps était de moins d'un mois à 36 mois,
Avec 2 cas survenant immédiatement après la thymectomie (moins d'un mois ou 1 mois après l'intervention).

Dans 3 cas, la chronologie n'était pas précisée.

Ces données appellent quelques commentaires :

1/ Les thymomes donnant des signes cliniques par retentissement direct sur les organes voisins dans moins d'un quart des cas, dans les cas où le pemphigus a cliniquement précédé le thymome, celui-ci pouvait en fait exister depuis un certain temps.

2/ Quel a été le rôle de la thymectomie sur l'évolution du Pemphigus ?

- . parmi les 13 thymectomies pratiquées dont une de façon partielle avec ensuite radiothérapie on peut classer schématiquement :
 - a/ - aucune influence de la thymectomie dans 5 cas
 - b/ - déclenchement du Pemphigus par la thymectomie dans 5 cas possibles, avec haute probabilité

dans 2 observations (n° 3 et 7) - (I = $\leq$ 1 -ois)

rôle probable 1 cas (n° 4) (I = 3 mois)

rôle incertain 2 cas (I = 36 mois)

c/ exacerbation du Pemphigus dans 1 cas (N° 11)

d/ amélioration plus rapide du Pemphigus ?

possible dans deux observations (n° 12 et n° 14) en effet après l'intervention les doses de corticostéroïdes par voie générale ont pu être diminuées plus rapidement que de coutume.

D - ETUDE CLINIQUE

1 - Manifestations du Pemphigus

a/ localisation

- cutanée pure : 12 cas (75 %)
- muqueuse pure : 2 cas
- cutanéomuqueuse : 2 cas
- 3 cas non précisé.

b/ intensité

- forte : 5 cas (33 %)
- moyenne avec recrudescence : 8 cas (53,3 %)
- faible : 2 cas (13,5 %)
- 4 cas non précisé.

2 - Manifestations du thymome

a/ signe compressif : 3 cas = 17,6 %

b/ diagnostic purement radiologique = 4 cas

c/ radiographie thoracique pratiquée pour bilan de myasthénie : 9 cas

76,4 %

d/ diagnostic du thymome à l'autopsie, mort par embolie pulmonaire : 1 cas.

f/ 2 cas non précisé.

E - ETUDE IMMUNOLOGIQUE

1° - Répartition des différents désordres autoimmuns présents

a/ anticorps circulants

1 A.C. antisubstance intercellulaire.

- présents 13 cas = (86,6 %)
- titres connus dans 9 cas
- valeurs Minimum 1/40
Maximum 1/1000
- titre Moyen 1/351
- absents 2 cas : obs. n° 17
n° 19 (Mr Claudius T...)
- non précisés = 4 cas.

2 Anticorps antinucléaires

- * - présents dans 10 cas = 83,3 %
 - 6 Pemphigus Erythémateux
 - 4 Pemphigus Vulgaires
- titre connu dans 8 cas =
 - titre minimum = 1/20
 - titre maximum = 1/1024 (obs. n° 19)
- titre très élevé mais non connu dans le cas n° 7 (lupus associé).
- * - absents dans 2 cas
- * - non précisés dans 7 cas.

3 Anticorps antimuscle strié

- * présents dans 11 cas dont :
 - 8 cas association avec la myasthénie
 - 3 cas sans myasthénie associée :
 - 1. Pemphigus vulgaire
 - 2. Pemphigus érythémateux.

- * titres de 1/10, 1/30, 1/40 (Pemphigus seul)
- * titres de 1/10 à 1/1920 (Pemphigus + Mysathénie)
- * absent dans 1 cas.
- * recherche non précisée dans 7 cas.
- * évolution non parallèle à l'évolution du pemphigus ou de la myasthénie.
- * PEERS (86) note un aspect particulier des anticorps antimuscle strié en immunofluorescence, lorsque un thymome est associé = dépôt de type mixte ou "inclassable" avec prédominance de bande I. Il n'existe pas de bande A. Ces caractères peuvent être utiles à connaître pour rechercher un thymome, lorsque des anticorps antimuscle strié sont présents

4 Autres auto-anticorps

* A.C. antithymus

présents dans 1 cas = Titre 1/1920
dans la plupart des cas non recherchés

* A.C. antithyroglobuline

présents dans 1 cas = obs. n° 1
titre 1/5.

b/ recherche de phénomène de formation de cellule L.E. positive dans 2 cas :

observation n° 1 + 1/56 au moment de la thymectomie.
observation n° 7 (lupus associé).

c/ anticorps fixés (IF directe en peau lésionnelle)

. Les résultats sont connus dans 15 observations.

1 A.C. anti substance intercellulaire.

15 fois positivité (100 %)

2 Fluorescence à la jonction dermo épidermique (A.C. anti membrane basale).

3 cas connus dont :

- . 1 cas avec dépôt d'Immunoglobulines et de complément en peau saine et en peau atteinte (obs. n° 7, lupus associé).
- . 2 cas Pemphigus Erythémateux, la recherche a été faite en peau atteinte : obs. n° 4
obs. n° 19. Présence d'un dépôt microgranuleux de globulines et complément.

2° - Bilan de l'Immunité

Ce bilan a été pratiqué dans 11 observations.

a/ Etude de l'Immunité Humorale

- * Normale dans 3 cas (n° 7 - 12 - 18) 27,3 %
- * Plus ou moins perturbée dans 8 cas : 72,7 %.

N° 1	IgA à la limite inférieure de la normale
4	↑ β_1 globulines
6	↑ γ globulines
9	↓ γ globulines
13	↑ complément
14	IgG un peu diminuées
17	IgG ↓
	IgM ↑
19	petite ↑ β et γ globulines

perturbation portant essentiellement sur :

- . les IgG, γ et β globulines
- . mais dans des sens souvent discordants.

b/ Etude de l'immunité cellulaire par multitest épicutanés

- . dans 2 cas, une hypersensibilité a été trouvée
 - cas n° 19 (réaction très positive à divers tests - le malade présentait en outre une mycose cutanéomuqueuse).
 - CAS n° 12 (hypersensibilité à la teinture de Benjoin qui a exacerbé ou déclenché ? le pemphigus.
- . Absence de sensibilisation au DNFB, et absence de réaction à la tuberculine : 1 cas - celui de notre observation ; les autres tests étant normaux.

c/ Etude des lymphocytes circulants

- . Une telle étude a été pratiquée 3 fois.

. Résultats :

* Observation n° 13

- répartition des lymphocytes :

↑ T lymphocytes

↓ B lymphocytes

- fonction :

↓ fonction des T lymphocytes (réponse à la PHA)

* Observation n° 17

- répartition

T lymphocytes = nombre normal

B lymphocytes = absent

- fonction :

↓ T lymphocytes

mais ↑ IgM

* Observation n° 19 (Mr Claudius T...)

- la répartition montrait :

. 1 fois une augmentation des T lymphocytes qui a disparu ensuite

. 2 fois une forte diminution des B lymphocytes.

Donc = dans tous les cas : ↓ des B lymphocytes

T lymphocytes normaux ou augmentés.

mais dans 2 cas, une diminution de la fonction des T lymphocytes.

III - TRAITEMENT ET EVOLUTION

A - DU PEMPHIGUS

1° - Traitement

- . Corticothérapie générale : 3 cas
- . Corticothérapie locale seule : 3 (dont une intralésionnelle)
- . Corticothérapie locale et générale : 2
- . Corticothérapie générale + autre traitement associé : 6
- . Immunosuppresseur seul : 2
- . Non connu : 3.

2° - Evolution sous traitement

a/ Evolution clinique :

- . excellente : 2 = 12,5 %
- . bonne ou assez bonne : 8 = 50 %
- . médiocre : 4 = 25 %
(dont 1 cas pronostic réservé à cause de l'atteinte lupique rénale).
- . mauvaise : 2 = 1 décès par septicémie
1 décès par embolie pulmonaire = 12,5 %

b/ Evolution des anticorps :

* circulants :

- A.C. ICS = évolution parallèle à la clinique
- A.C. antimuscle strié = évolution indépendante
- A.C. antinucléaires = diminués ou inchangés

* fixés :

dans 5 cas, disparition des anticorps fixés après traitement.

B - DU THYMOME

- . thymectomie dans 13 cas (dont 1 partielle)
- . avec Cobaltothérapie : 2 cas.
- . absence de traitement volontaire : 3 cas
- . dans un cas le thymome a provoqué la mort par compression des artères pulmonaires.

CHAPITRE IV

LES DONNEES ETIOPATHOGENIQUES

DU PEMPHIGUS

LE PEMPHIGUS ASSOCIE AU THYMOME

EST-IL INDUIT PAR LA TUMEUR ?

PLAN

Nous envisagerons successivement :

- I . Les bases pathogéniques de tout pemphigus :
Le rôle pathogène des Anticorps antistance intercellulaire dans l'acantholyse
- II . Les cas des pemphigus induits : le facteur susceptible de déclencher la formation d'anticorps antistance intercellulaire est connu.
- III . Rapports étiopathogéniques entre le thymome et le pemphigus
- IV . Résumé - Schéma.

I - ROLE PATHOGENE DES ANTICORPS ANTISUBSTANCE INTERCELLULAIRE DANS L'ACANTHOLYSE

A - ETUDE DE L'ACANTHOLYSE

Différents travaux expérimentaux in vitro et in vivo ont peu à peu établi le rôle pathogène direct des AC. ICS dans le processus acantholytique (1 - 18 - 135). En 1973 SHO et BEUTNER (110) isolent et caractérisent les antigènes réactifs avec les anticorps du pemphigus. En 1974, MICHEL (76) réalise un modèle expérimental d'étude de l'acantholyse in vitro - SCHITZ en 1976 (105) provoque l'acantholyse in vitro en faisant agir la fraction IgG de sérum de pemphigus sur de la peau normale. La production expérimentale d'anticorps ant substance intercellulaire a été obtenue (116).

Les travaux les plus récents portent sur l'étude in vitro de l'acantholyse obtenue en faisant incuber la fraction IgG de sérum de pemphigus sur des substrats de peau normale avec observation des modifications en microscopie optique, électronique, en immunofluorescence. Une cinétique précise de l'acantholyse a été établie (35 - 50 - 76).

Les Données actuelles sont les suivantes :

. En immunofluorescence : fixation au niveau de la substance intercellulaire d'IgG à la 6ème heure, fixation maximum à la 18ème heure.

. En Microscopie Optique :

- à la 24ème heure : oedème intercellulaire
- à la 48ème heure : apparition d'acantholyse
- à la 72ème heure : acantholyse extensive suprabasale reproduisant l'architecture et l'aspect des modifications cellulaires du pemphigus.

. En Microscopie électronique :

- à la 12ème heure : élargissement de l'espace intercellulaire, disso-

lution de la substance intercellulaire dans les aires dépourvues de desmosomes.

- à la 24ème heure : augmentation de l'élargissement intercellulaire. Extension de la dissolution aux zones intercellulaires pourvues de desmosomes. Les desmosomes restants sont vus à la surface des cellules, et les tonofilaments se rétractent à la périphérie cellulaire et se concentrent en position périnucléaire.
- à la 48ème heure : espacement des cellules basales, microvillosités latérales proéminentes, substance intercellulaire partiellement détruite, restes de desmosome à la surface des cellules basales. Les hémidesmosomes reliant les cellules basales à la lamina densa sont intacts. Dans la zone suprabasale les cellules acantholytiques flottent avec soit des microvillosités à leur surface et des tonofilaments rétractés loins de la périphérie, soit aspect de cellules rondes et lisses avec dommages cellulaires.

Le Primum Movens est donc la fixation des AC. ICS au niveau de la substance intercellulaire. Ils sont responsables de l'acantholyse (une même expérience réalisée avec des IgG de sérum normal ne donne pas d'acantholyse).

B - EXISTENCE POSSIBLE D'ANTICORPS INTERSUBSTANCE INTERCELLULAIRE EN DEHORS DU PEMPHIGUS (AC - Pemphigus like)

En dehors d'aspect en I.F. faussement positif dû à la présence à des taux élevés d'anticorps de groupes sanguins que l'on élimine par absorption avec les antigènes A et B (6), des anticorps se localisant en I.F. indirecte au niveau des espaces intercellulaires des épithéliums stratifiés peuvent apparaître au cours de différentes affections.

1 Chez les brûlés

. leur existence a été découverte par THIVOLET et BEYVIN (120 - 121 - 122); et confirmée par de nombreux auteurs (2 - 7 - 12 - 17 - 19 - 38 - 57 - 83 - 170 - 202 - 247 - 248 - 249 - 253). Ils peuvent être détectés dans le sérum des brûlés à partir de la deuxième semaine. Leur fréquence de survenue est variable selon les auteurs : ABLIN (2) = 3 %, QUISMORIO (88) = 52 %, THIVOLET (122) = 20 %, BEUTNER

(19) = 20 à 30 %. Leur titre est le plus souvent faible, non proportionnel à l'étendue des brûlures, et décroît assez rapidement. Ces anticorps sont uniquement circulants.

. leur mécanisme de formation est discuté. Pour certains auteurs (54) la brûlure provoquerait une altération de la substance intercellulaire et de la barrière dermo-épidermique (4) et/ou l'apparition de toxines, qui aboutirait à la libération d'antigènes, provoquant l'apparition d'anticorps. Des études expérimentales ont été faites pour étudier ce phénomène : PEARSON (83) par des brûlures au deuxième degré provoque in vitro un phénomène d'acantholyse et de nécrose épidermique. KANO (57) met en évidence au niveau de la peau de cobaye brûlée, un antigène qui n'existe pas au niveau de la peau normale et disparaît après cicatrisation.

Il faut toutefois distinguer ces Anticorps pemphigus like, labiles, non fixés, au cours des brûlures, de l'apparition possible de vrais anticorps I-C.S., dans les pemphigus induits par des brûlures, et que nous étudierons dans les pemphigus secondaires.

2 AC. Pemphigus like au cours de réactions médicamenteuses.

. Au cours de syndrome de Lyell (nécrose épidermique toxique) de tels anticorps ont été retrouvés, de façon transitoire et à des titres faibles (7 - 36 - 106 - 119 - 120 - 122 - 127). Ils n'existent pas dans les syndromes de Lyell dus à la toxine staphylococcique (63).

. VAN JOST (129) a retrouvé des anticorps pemphigus - like circulants, transitoires au cours de 42 réactions médicamenteuses diverses.

. Des anticorps fixés ont été signalés dans quelques cas d'allergie médicamenteuse avec bulles :

- à la Pénicilline et chlorpromazine (111)
- à la péhnolphtaléine (109).

3 Anticorps dirigés contre la substance intercellulaire de l'épiderme au cours de dermatoses bulleuses

posant parfois des problèmes diagnostic avec le pemphigus : aspect de Pemphigus

et de Pemphigoïde bulleuse (28), maladie de Lortat-Jacob (31), Dermatite herpétiforme (51 - 133). Leur **signification** est controversée : Pour IKAY (51) il s'agit d'Anticorps Pemphigus Like. Pour CHORZELSKI (28) et BARRANCO (9) ces troubles sont regroupés sous le nom de "Mixed Bullous Diseases".

4 Enfin, ces anticorps ont été plusieurs fois retrouvés chez des malades atteinte de myasthénie

- ANDRE (7) 5 fois sur 39 myasthénies.
- WITTINGHAM (134) 2 fois sur 29.

Malgré l'apparition possible d'anticorps ressemblant à ceux du pemphigus dans quelques cas, la spécificité du sérodiagnostic, et de l'immunofluorescence directe dans le pemphigus est totale (M. FRIONNET : 38). Ces anticorps sont à la base des lésions acantholytiques. Mais le problème étiologique posé est de savoir quels facteurs ou quels mécanismes peuvent provoquer leur apparition.

II - LES PEMPHIGUS INDUITS = UN FACTEUR RESPONSABLE DE LA FORMATION DES ANTICORPS I.C.S. EST RETROUVE.

Nous étudierons successivement les pemphigus secondaires à :

- A - Un agent chimique : Pemphigus médicamenteux
- B - Un agent physique :
 - 1 Irradiation
 - 2 Brûlure
- C - Un agent infectieux : Pemphigus Foliacé Brésilien.

A - LES PEMPHIGUS INDUITS PAR UN AGENT CHIMIQUE : PEMPHIGUS IATROGENES

1 Pemphigus induits par la D - Pénicillamine (D.P.).

La première observation a été publiée par Degos en 1969 (34). Depuis, de

nombreux cas ont été rapportés (11 - 12 - 22 - 32 - 37 - 39 - 48 - 49 - 73 - 117).

Les caractéristiques de ces pemphigus sont les suivantes :

- . Mode d'installation : souvent en deux temps avec une première éruption mal définie, sans AC-ICS ni acantholyse, disparaissant à l'arrêt de la D.P. Suivie d'une seconde éruption typique survenant soit spontanément, soit après la reprise de la D.P.
- . Aspect Clinique : parfois atypique, avec peu de lésions..
- . Aspect histologique : acantholyse souvent incomplète, réalisant des déchirures parfois régulièrement alternées. Souvent il existe en plus une nécrose partielle du toit de la bulle, ou des cellules acantholysées, et par endroit un infiltrat à polynucléaires attaquant l'épiderme.
- . Allure évolutive : soit évolution classique nécessitant un traitement prolongé.
soit disparition du pemphigus à l'arrêt de la D.P.
soit guérison sans rechute après l'arrêt de la D.P. avec une corticothérapie brève.

La Pathogénie de ces pemphigus induits reste cependant obscure :

- La D.P. pourrait se concentrer dans la peau, où ses effets sur le conjonctif ont été établis. Elle pourrait alors se lier à certaines protéines et les rendre antigéniques provoquant l'apparition d'anticorps et secondairement celle du pemphigus.
- d'autres mécanismes sont possibles.

2 Pemphigus induits par d'autres médicaments :

- Practolol (5)
- Rifampycine (41)
- Irgapyrine (24 - 106).

Ces pemphigus sont beaucoup plus rares que ceux qui sont provoqués par la D. Pénicillamine.

B - PEMPHIGUS INDUITS PAR DES AGENTS PHYSIQUES

1 Pemphigus après irradiations (U-V, Rayons X)

- . CRAM (30) a provoqué par exposition aux Ultraviolets . a dose minimale érythémateuse, l'apparition de nouvelles lésions en peau saine chez 7 malades atteints de pemphigus foliacé (lésions correspondant à un processus acantholytique).
- . BEUTNER (19) dans une étude sur les facteurs étiologiques du Pemphigus retrouve dans les antécédents des malades avec une fréquence assez élevée = des coups de soleil, des expositions répétées aux U.V., ou des irradiations aux rayons X. Pour cet auteur, ces antécédents seraient plus fréquents dans les pemphigus foliacés et dans les pemphigus érythémateux. Ils pourraient peut-être joué un rôle favorisant surajouté à d'autres facteurs.
- . Plus récemment on a signalé l'apparition de pemphigus après P.U.V.A. thérapie chez des malades atteints de psoriasis (45). Il serait nécessaire d'établir une étude plus précise depuis que cette thérapeutique est couramment employée.

2 Pemphigus après brûlures.

- . BEUTNER (19) note la fréquence de brûlures même minimes dans les antécédents des pemphigus foliacés et érythémateux. Le rôle direct de la brûlure n'est pas prouvé, mais pourrait là aussi favoriser l'expression du pemphigus.
 - . KUDESKO (62) signale la survenue d'un pemphigus érythémateux sur une cicatrice de brûlure plus de 50 ans après le traumatisme thermique.
 - . CHORZELSKI et JABLONSKA (26 - 54) rapportent le développement d'un pemphigus authentique chez un brûlé : la brûlure initiale a persisté pendant 10 mois, puis des Anticorps ICS fixés et circulants sont apparus. Le pemphigus a commencé au niveau de la brûlure, puis a atteint d'autres territoires. Il s'agissait d'un pemphigus érythémateux, dont le titre des Anticorps est resté élevé, et dont l'évolution s'est prolongée.
- Malgré tout, la corrélation causale entre la brûlure et le pemphigus est discutable car cette observation reste isolée.

. Les explications proposées concernant l'étiopathogénie de pemphigus après traumatismes par des agents physiques sont multiples, mais restent hypothétiques (54 - 19).

- les radiations modifieraient les composants de l'épiderme qui deviendraient immunogènes avec formation de néo-anticorps.
- les brûlures pourraient altérer la substance intercellulaire et libérer des toxines ou du matériel modifié. Ces éléments aboutiraient à la formation de néo-antigènes, puis d'anticorps ICS pemphigus like, et si la réactivité immunologique est modifiée, les anticorps produits en très grande quantité pourraient provoquer l'apparition d'un vrai pemphigus.

C - PEMPHIGUS FOLIACE BRÉSILIEN - INDUCTION POSSIBLE PAR UN AGENT INFECTIEUX

. Cette forme de pemphigus a depuis longtemps posé des problèmes étiologiques par son épidémiologie.

. Ses caractères cliniques, immunologiques et les conditions de survenue sont bien connus (14 - 19 - 54 - 67 - 75). La maladie existe à l'état endémique dans certaines régions bien précises du Brésil (Sud et Centre) où elle atteint toutes les populations (incluant les Européens, les Indiens du Brésil, les Africains d'origine) qui vivent dans ces zones. L'existence d'un agent infectieux, peut-être arbovirus local est possible (19), qui provoquerait un stimulus antigénique inhabituel.

. LEVER en 1965 (68) avait trouvé dans les cellules atteintes des inclusions "Virus Like" en microscopie électronique.

. JABLONSKA en 1971 (54) évoquait la possibilité d'action d'un myxovirus.

. A l'heure actuelle l'étiologie faisant intervenir un agent infectieux provoquant une autoimmunisation est probable, mais n'a jamais pu être démontrée.

III - RAPPORTS ETIOPATHOGENIQUES ENTRE LE THYMOME ET LE PEMPHIGUS

Dès les premières observations relatant cette association : KOUGH et BARNES en 1964 (59), PECK en 1968 (85), BEUTNER en 1968 (15), un lien commun sous-jacent : trouble de l'auto-immunité a été suspecté. La survenue de désordres immunitaires : Lupus érythémateux (64), myasthénie (81 - 97), infections chroniques (21), associés au thymome a conforté les auteurs dans la recherche de quelque dénominateur commun à ces maladies et d'origine thymique.

Au fur et à mesure de l'évolution des connaissances sur l'étiologie du pemphigus sur les fonctions du thymus dans l'immunité et surtout dans l'auto-immunité (80-90), différentes hypothèses ont été avancées.

A - EXISTENCE D'ANTIGENES COMMUNS AUX CELLULES EPITHELIALES DE LA PEAU ET AUX CELLULES EPITHELIALES DU THYMUS.

1 Origine :

Les cellules épithéliales et les corpuscules de Hassal présents dans le thymus proviennent du composant ectodermique qui participe à la formation embryologique du thymus. Leur structure histologique rappelle celle des cellules épithéliales de la peau qui dérivent aussi de l'ectoderme. De même les cellules myoïdes du thymus sont proches des cellules des muscles striés ; cette ressemblance a d'ailleurs été évoquée dans l'étiopathogénie de l'association thymome myasthénie.

2 Rôle :

Pour de nombreux auteurs la représentation dans le thymus de certains éléments de l'organisme (peau - muscle) par des composants qui leur sont proches (cellules épithéliales, cellules myoïdes), induirait dès les premiers temps de la vie embryonnaire un phénomène d'immunotolérance par le thymus vis à vis de ces constituants.

3 Deux hypothèses principales ont été émises :

a/ Perte de la fonction tolérogène au cours des affections thymiques (STILLMAN en 1972) (112)

Des modifications intra-thymiques, d'origine inflammatoire (thymite) ou tumorale (thymome) pourraient intervenir sur la fonction des cellules épithéliales et des corpuscules de Hassal. Ces éléments perdraient leur rôle tolérogène qui serait remplacé au contraire par un rôle immunogène. Un phénomène d'auto-immunisation contre ces cellules serait ainsi induit et atteindrait aussi les éléments qui leur ressemblent (cellules épithéliales de la peau).

b/ Existence d'une antigénicité croisée : peau - thymus.

. Suspectée dès le début, cette antigénicité croisée est restée longtemps hypothétique. MAIZE en 1975 (72) réfutait cette possibilité.

. Depuis des travaux expérimentaux ont prouvé l'existence d'antigènes communs aux cellules épithéliales du thymus et de la peau :

* En 1976 LYAMPERT (69) met en évidence un antigène commun aux deux groupes cellulaires, réagissant avec le polysaccharide des streptocoques de groupe A. Cet antigène commun est porté par les cellules épithéliales de l'homme et de l'animal dans différentes espèces. Ce n'est pas un isoantigène, mais il appartient aux antigènes spécifiques du tissu. Les anticorps dirigés contre lui sont donc des auto-anticorps. Leurs réactions avec les antigènes thymiques pourrait affecter la maturation et les fonctions immunosuppressives des lymphocytes thymodépendants supprimeurs (λ T supprimeurs).

* En 1977 TAKIGAWA (115) démontre la présence d'hétéroantigènes communs spécifiques dans les cellules épithéliales de la peau et du thymus chez l'homme et chez l'animal :

- Après avoir produit expérimentalement un sérum de lapin agissant avec les cellules épithéliales de cobaye (A E S), il démontre que ce sérum est dirigé contre les antigènes de surface des cellules des épithéliums stratifiés du cobaye, du singe et de l'homme. L'immunofluorescence montre que ce sérum réagit aussi avec les corpuscules de Hassal et les cellules épithéliales thymiques environnantes. Par contre il est inactif sur d'autres tissus ou d'autres organes. L'antigénicité

croisée peau - thymus est donc démontrée.

- Comparaison de ce sérum (A E S) avec les sérums de pemphigus (AC - ICS) : Après retraitement des cellules épidermiques isolées par la Trypsine, les antigènes réactifs avec les AC - ICS, semblent plus sensibles à cet enzyme que ceux réagissant avec le sérum expérimental (A E S). Ce résultat suggère que les anti-gènes de surface mis en évidence dans la peau et dans le thymus sont différents de ceux qui fixent les anticorps du pemphigus (AC - ICS)

B - ROLE DE LA TUMEUR MALIGNE DU THYMUS DANS LA SURVENUE DU PEMPHIGUS. LE PEMPHIGUS EST-IL UN MARQUEUR DE MALIGNITE ?

L'association Pemphigus et Cancer (60 - 61) montre que dans 54 % des cas la tumeur maligne associée intéresse le système lymphoïde ou réticuloendothélial ; et que, 48 % présentent de façon diversement répartie des troubles de l'auto-immunité.

Par ailleurs, des mécanismes auto-immuns jouent un rôle dans le pemphigus le thymome et certaines autres tumeurs malignes.

1 Quelles sont les inter-relations pathogéniques ? Hypothèses proposées.

. En 1972 SAIKIA (99) a extrait d'un lymphome malin giganto-cellulaire (maladie de Brill-Symmers) des anticorps anti-substance-intercellulaire (AC - ICS) chez un malade qui a présenté ensuite un pemphigus. L'immunofluorescence montrait des titres de 1/80 dans le sérum et 1/40 dans la tumeur primitive. La recherche a été négative au niveau du foie et des ganglions lymphoïdes. Pour SAIKIA une étiologie possible au pemphigus était la production par certains clones de cellules lymphoïdes de la tumeur, d'anticorps de la même classe que les anticorps du pemphigus.

. D'autres associations cancer - pemphigus ont été rapportées en 1973 (11), dont un pemphigus apparu peu de temps avant un cancer épidermoïde de la jambe. Après amputation chirurgicale, le pemphigus a disparu. Cependant dans ces différentes associations la recherche d'AC. ICS au niveau de la tumeur n'a pas été faite. Existait-il des sites antigéniques communs aux cellules tumorales et à l'épi-

derme ?

. En 1976, TOURAINÉ (126) n'a pu mettre en évidence des AC. ICS au niveau d'un thymome associé au pemphigus.

. COSSMAN en 1978 (29) dans une étude immunologique et ultra-structurale de thymomes a observé que certains lymphocytes T paraissaient stimulés et pourraient être réactifs vis à vis des cellules néoplasiques épithéliales. Une réaction antigénique croisée pourrait alors survenir et provoquer des lésions cutanées.

Deux hypothèses sont donc possibles pour ces auteurs :

- soit production d'Anticorps de même nature que les AC. ICS par la tumeur.
- soit réaction dirigée d'abord contre les cellules tumorales du thymus, et atteinte d'autres cellules (peau) par antigénicité croisée.

2 Ces hypothèses restent à vérifier plus largement, et nécessitent deux remarques :

- a/ Elles ne pourraient s'appliquer aux thymomes considérés comme bénins.

Il faut cependant admettre que d'après les nouvelles classifications (10 - 65 - 66 - 74 - 89 - 132) basées sur l'étude immunologique et ultrastructurale des thymomes très peu de tumeurs thymiques sont strictement bénignes (kystes et thymolipomes). Les thymomes lymphoépithéliaux qui sont les plus fréquemment rencontrés avec le pemphigus présentent tous une malignité potentielle, souvent d'évolution lente, limitée et purement locale. On ne peut toutefois jamais affirmer la bénignité totale de telles tumeurs.

- b/ Le rôle possible d'une corticothérapie ou d'un traitement immunosuppresseur au long cours et à dose élevée, comme facteur favorisant l'apparition secondaire d'une tumeur maligne doit être envisagé. (60 - 61).

L'effet oncogénique de tels médicaments a été étudié au cours des greffes

de rein avec une fréquence significative (52 cancers sur 5 000 greffés). Mais on ne note pas d'effet notable chez les malades traités par une corticothérapie prolongée, à doses souvent moins élevée, pour une polyarthrite rhumatoïde.

Dans les observations relatées tous les malades chez qui le pemphigus a été connu et traité avant le thymome, n'ont pas eu de corticothérapie générale, et certains seulement pendant un temps assez court. Il semble donc que le rôle des traitements immunosuppresseurs et cortisonés ne soit pas primordial dans la survenue du thymome. Mais il serait bon de chercher l'existence d'un thymome ou d'une autre tumeur chez les malades présentant un pemphigus avant d'instaurer de telles thérapeutiques.

C - MODIFICATIONS DE L'IMMUNOTOLERANCE AUX COURS DES THYMOMES. DEFICIT POSSIBLE EN LYMPHOCYTES T SUPPRESSEURS.

1 L'Immunotolérance (rappels)

a/ définition première : (132)

C'est l'incapacité spécifique de répondre à un antigène, induite par une exposition antérieure à cet antigène ou à un antigène apparenté.

Depuis on connaît plusieurs autres façons possibles d'induire une immunotolérance.

b/ mécanismes d'immunotolérance :

1 = Tolérance Directe : mémoire de certains compartiments de B lymphocytes (blocage des récepteurs, déletion clonale chez l'adulte, abortion clonale en période périnatale...).

2 = Tolérance Indirecte : action des lymphocytes T supresseurs sur les cellules B ou les cellules T, qui peut être induite par :

- . des antigènes (tolérance classique)
- . des anticorps agissant comme des complexes Antigène/Anticorps
- . des anticorps dirigés contre les récepteurs des immunoglobulines (de classe, d'allotype, d'idiotype).

c/ classification des cellules T supprimeurs. Mode d'action

Schématiquement il existe deux grandes catégories de lymphocytes T supprimeurs :

- lymphocytes T supprimeurs non spécifiques = groupe T₁ :
lymphocytes de formation récente, capables de se diviser, de grande taille, adhérents, et à vie courte. Ils vont de la zone paracorticale du thymus dans la rate. Leurs cibles sont variées.
- lymphocytes T supprimeurs spécifiques = groupe T₂ :
petits lymphocytes circulants, à vie longue, ils vont de la zone médullaire du thymus au sang circulant. Ils ont pour cible :
les B lymphocytes
certains T lymphocytes (LY 1)

Il existe aussi une maturation :

T₁ vers T₂

à l'intérieur de la rate et du thymus sous l'influence de l'"hormone de J.F.BACH"/

. Les lymphocytes T supprimeurs agissent par l'intermédiaire du S.I.R.S.
(facteurs soluble de suppression de la réponse immunitaire).

. Le thymus paraît sécréter une substance exerçant un contrôle homéostatique répressif sur la taille du pool des précurseurs de la lignée T. L'inter-relation de ce ou ces facteurs avec les autres hormones thymiques reste à élucider (91).

La base de l'immunotolérance repose donc sur l'action suppressive des lymphocytes T supprimeurs. Mais d'autres types de cellules dans des circonstances appropriées peuvent être intéressés par les fonctions suppressives : prothymocytes, cellules K (ou cellules tueuses) et d'autres encore moins bien connues (132-91).

La suppression pourrait dans de nombreux cas intéresser les deux systèmes cellulaires : par exemple entre les lymphocytes T supprimeurs spécifiques et les lymphocytes T amplificateurs non spécifiques, entre le S.I.R.S. et les macrophages, entre les lymphocytes T supprimeurs non spécifiques et les macrophages.

Les mécanismes suppressifs qui empêchent normalement l'apparition d'auto-immunité, sont donc complexes, mais le rôle des lymphocytes T suppresseurs est déterminant, et toute perturbation à leur niveau est susceptible de modifier le contrôle de l'auto-immunité, et d'induire ou de faciliter un phénomène d'auto-immunisation.

2 Modifications des populations lymphocytaires dans l'association Pemphigus et Thymome. Trouble de la fonction suppressive des T lymphocytes.

. Depuis plusieurs années, dans le lupus érythémateux, les phénomènes d'auto-immunisation ont été liés à un déficit de la fonction suppressive du thymus (80 - 90). Plus récemment MICHLMAYR en 1976 (78) a montré l'existence d'anticorps lymphocyto-toxiques dirigés contre les T lymphocytes chez 22 malades sur 24, atteints de lupus érythémateux. La présence de tels anticorps correspondait à un déficit du pool des lymphocytes T suppresseurs circulants. La perte de l'immuno-tolérance et l'apparition d'anticorps anti-nucléaires est peut-être due à la diminution de fonction des lymphocytes T suppresseurs, provoquée par ces anticorps lymphocytotoxiques. Des travaux de recherche sur la fonction des T lymphocytes suppresseurs dans le pemphigus ont été entrepris dans la même direction.

. Dès 1975 MAIZE (72) suspectait le rôle d'un déficit en lymphocytes T suppresseurs dans l'association pemphigus - thymome. Les études les plus récentes ont cherché à préciser ce phénomène à partir de données cliniques.

a/ les faits

. GUERRA en 1976 (44) a constaté une diminution importante du nombre total des T lymphocytes dans le sérum de 30 malades atteints de pemphigus foliacé brésilien. La même déplétion existait dans les zones paracorticales des nodules lymphoïdes. La fonction des lymphocytes était aussi diminuée.

. Dans les observations de KAVLI (58), SAFAI (98) et la nôtre, l'étude des lymphocytes T et B a montré :

- un nombre total de lymphocytes T normal ou augmenté mais une diminu-

tion nette de leur fonction dans deux cas (58 - 98), et une diminution partielle dans un cas (Mr Claudius T... = pas de réponse à la tuberculine, pas de sensibilisation au DNFB).

- une diminution des B lymphocytes dans les 3 cas étudiés.
- des modifications de l'immunité humorale dans 8 observations.

b/ les hypothèses suivantes peuvent être émises (58 - 98).

- . soit = augmentation des lymphocytes T facilitateurs
- . soit = diminution de la fonction des lymphocytes T supprimeurs.

. Dans la seconde hypothèse une telle diminution pourrait permettre une prolifération importante de B lymphocytes normalement réfreinés, qui produiraient alors des Anticorps interdits, dirigés contre la substance intercellulaire (AC. ICS).

. Une autre population de lymphocyte T pourrait être mise en cause (72) : ce sont ceux qui sont responsables du déclenchement de la réponse inflammatoire à médiation cellulaire, aux mitogènes spécifiques et non spécifiques (P.H.A.). D'ailleurs souvent les thymomes s'accompagnent de déficit de l'immunité à médiation cellulaire (candidose cutanéomuqueuse chronique par exemple) (21 - 81).

3 Commentaires

a/ les modifications des T. lymphocytes.

Dans les trois observations étudiées on peut admettre un déficit des lymphocytes T supprimeurs. Il n'existe pas de diminution des lymphocytes T dans le sang circulant. Deux explications peuvent être proposées : soit il existe parallèlement une augmentation d'autres T lymphocytes (facilitateurs ou helpers), soit le trouble des T. lymphocytes supprimeurs porterait essentiellement sur leur fonction, beaucoup plus que sur leur nombre. Ce déficit fonctionnel des lymphocytes T circulants a été étudié dans deux cas, et retrouvé deux fois (58 - 98).

b/ les modifications des B lymphocytes

Contrairement à l'hypothèse de départ, ils ne sont pas augmentés, mais di-

minués au contraire dans 2 cas et absents dans l'observation de SAFAI. Plusieurs explications peuvent être proposées pour expliquer un tel déficit de B lymphocytes, alors qu'il existe dans le sérum des immunoglobulines et des Auto-Anticorps, on peut citer les deux schémas suivants.

α - le thymome entraînerait lui-même une diminution des B lymphocytes.

PEDRAZA (87) a rapporté des anomalies lymphocytaires correspondant à celles retrouvées dans les trois cas étudiés. Il s'agissait d'un homme présentant un thymome et une leucocytose élevée.

. L'étude immunologique et ultrastructurale des populations lymphocytaires a montré :

- dans le sang :
 - . augmentation du nombre des T lymphocytes
 - . mais diminution de leur fonction
 - . diminution des B lymphocytes
 - . sans déficit immunitaire.
- dans le thymome (après examen de la pièce d'exérèse)
 - . mêmes anomalies.
- après intervention les populations lymphocytaires sont revenues normales et fonctionnelles.

- Ce malade présentait donc des anomalies portant sur les B et T lymphocytes identiques aux observations de SAFAI, KAVLI et à notre observation. Ces troubles paraissaient bien liés au thymome puisqu'ils ont régressé après intervention chirurgicale.

β - Pour SAFAI la diminution des B lymphocytes malgré la présence d'anticorps serait due peut-être à leur migration anormale dans les tissus et organes.

. Il semblerait donc que le thymome puisse dans certains cas modifier la répartition et la fonction des lymphocytes.

- diminution de la fonction et/ou du nombre des T lymphocytes avec dé-

ficiencia du rôle immunosuppressif lié au T lymphocytes supresseurs et possibilité d'autoimmunisation.

- diminution du nombre de B lymphocytes dans le sang, mais persistance de leurs fonctions. En outre, il serait intéressant de rechercher l'existence d'anticorps lymphocytotoxiques dirigés contre les lymphocytes T, dans le pemphigus comme on l'a fait dans le lupus érythémateux (78).

D - LE ROLE POSSIBLE DE LA THYMECTOMIE DANS LA SURVENUE DU PEMPHIGUS

Plusieurs données expérimentales mettent en évidence le rôle de la thymectomie dans les phénomènes d'auto-immunisation (80) :

- La thymectomie néonatale accélère l'apparition spontanée d'anticorps antinucléaires chez la souris SWANN.

- La thymectomie à l'âge adulte provoque une auto-immunisation chez les souris qui n'en présentent pas spontanément.

Dans l'association Pemphigus - Thymome, le rôle de la thymectomie dans la survenue du pemphigus est à envisager. La thymectomie pourrait soit déclencher un pemphigus, soit accélérer son apparition, soit aggraver son évolution (52 - 53 - 72 - 82 - 114). Pour TAGAMI (82 - 114) la thymectomie pourrait entraîner une perturbation du système immunosuppresseur comme dans les expériences précédentes, mais aussi augmenter le contact des cellules immuno-compétentes avec des auto-antigènes, ce qui favoriserait l'auto-immunisation.

Dans la revue de nos observations cinq pemphigus sont apparus après thymectomie, donc deux dans des délais brefs.

De nouvelles études expérimentales ont été entreprises pour étudier les modifications entraînées par la thymectomie.

. CARNAUD (23) en 1977 a démontré expérimentalement que la thymectomie pratiquée chez des souris à l'âge adulte favorise la prolifération de cellules auto-réactives dans la rate. Ces cellules paraissent être après un délai minimum d'un

mois, et sont capables de provoquer des réactions d'auto-immunisation. L'auteur explique ce phénomène de la façon suivante : soit le thymus exerce normalement une fonction suppressive qui bloque la croissance de ces cellules, soit il induit leur transformation en lymphocytes T matures qui ne sont pas auto-réactifs. D'autres travaux expérimentaux sont nécessaires pour préciser les mécanismes exacts de l'auto-immunisation après thymectomie.

E - POSSIBILITE DE FACTEURS SURAJOUTES AU THYMOME POUR INDUIRE LE PEMPHIGUS.

Dans plusieurs cas, d'autres facteurs pouvant jouer un rôle peut-être déclenchant sont retrouvés, notamment dans les associations pemphigus séborrhéique - thymome (114 - 82). Ce sont principalement :

- exposition solaire - coups de soleil (15 - 82 - 114)
- cobaltothérapie (82 - 114)
- réaction d'allergie médicamenteuse ? (70)
- thymectomie (15 - 47 - 52 - 130 - 98)

Il semble que ces facteurs puissent favoriser l'expression clinique et immunologique s'ils apparaissent sur un terrain déjà favorable (existence du thymome), mais comme le propose BEUTNER (19) ils ne peuvent pas à eux seuls provoquer la maladie.

IV - RESUME

Les différents liens étiopathogéniques pouvant exister entre le thymome et le pemphigus paraissent donc multiples et complexes ; certains demandent à être vérifiés expérimentalement.

- 1 - Antigènes communs aux cellules épithéliales du thymus et de l'épiderme :

. modification du rôle des antigènes thymiques au cours du thy-

mome = acquisition d'un pouvoir immunogène.

- . antigénicité croisée peau - thymus : un anticorps dirigé contre le thymus, dans le cadre de sa pathologie tumorale, pourrait provoquer au niveau de l'épiderme une acantholyse.

2 - La tumeur maligne pourrait jouer un rôle :

- . direct = sécrétion d'anticorps proches de ceux du pemphigus.
- . indirect = en possédant des déterminants antigéniques communs à ceux des cellules épidermiques.

3 - Le thymome lui-même modifie les populations lymphocytaires. Principalement il provoque des troubles de l'immuno-tolérance = Déficit des T. lymphocytes suppresseurs retrouvé.

D'autres mécanismes de l'immunotolérance pourraient être atteints aussi. Des études ultérieures préciseront peut-être cette hypothèse.

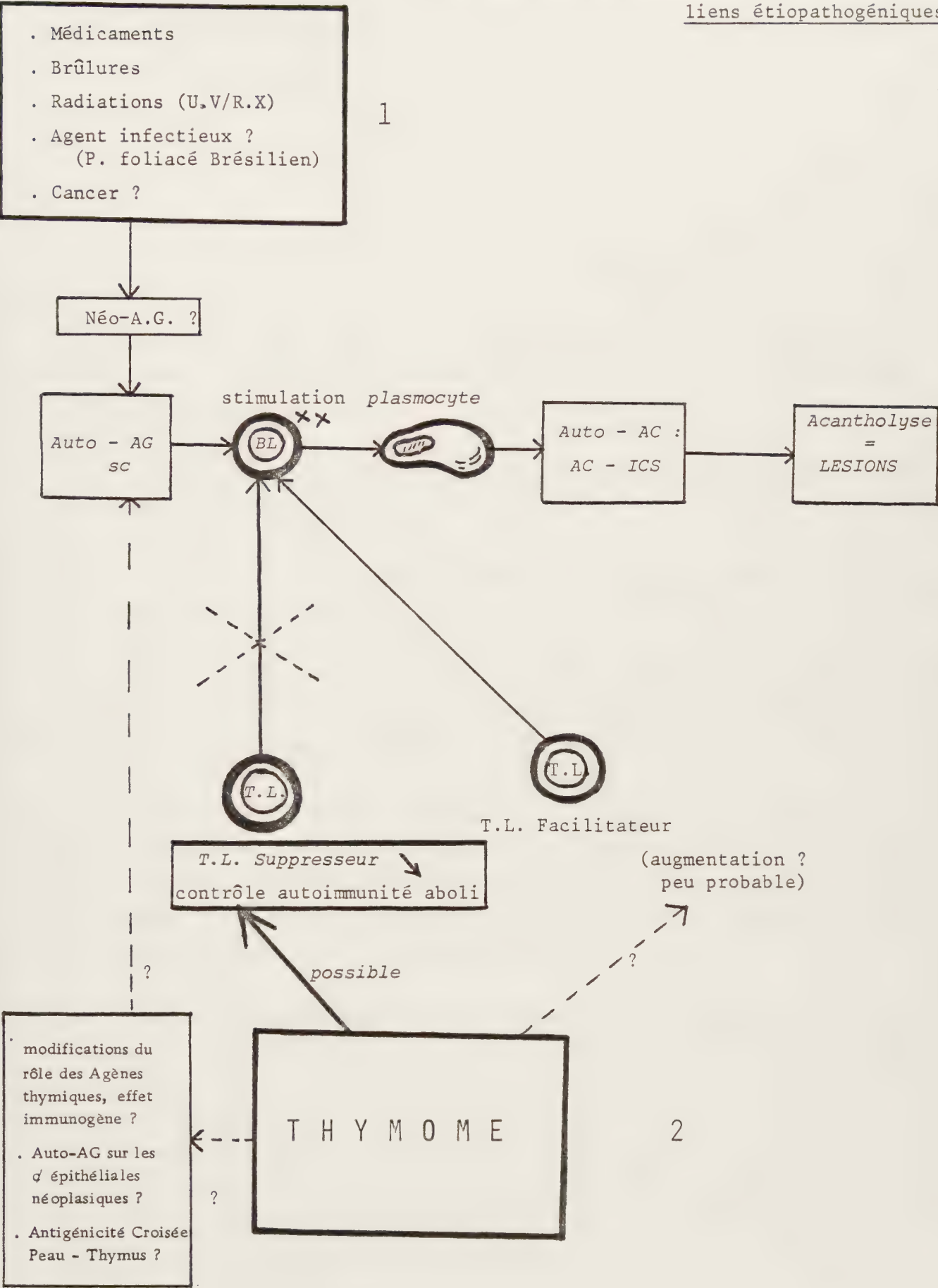
4 - La thymectomie semble parfois jouer un rôle ; sans doute de facteur propice à l'expression du pemphigus sur un terrain déjà fragilisé par le thymome.

Il en va de même pour d'autres facteurs retrouvés dans l'association, avec une fréquence cependant plus faible.

L'ensemble de cette étude des pemphigus secondaires à la lumière des données étiologiques que nous possédons permet de résumer les données étiopathogéniques les plus vraisemblables dans le schéma suivant.

Le pemphigus associé au thymome semble bien lié à la tumeur thymique par des liens multiples. La relation étiopathogénique la plus séduisante paraît être les troubles de l'immunotolérance liés au thymome dans le cadre de cette association avec le déficit de la fonction des lymphocytes T suppresseurs. Il semble donc que l'association pemphigus - thymome soit unie par des mécanismes directs : on peut sans doute considérer le pemphigus comme secondaire au thymome dans la plupart des cas. En effet les observations dans lesquelles le pemphigus a précédé le thymome ne relatent aucune recherche précise d'une telle tumeur. Le thymome pouvait être latent depuis de nombreuses années.

LES PEMPHIGUS INDUITS = Hypothèses sur les
liens étiopathogéniques



CONCLUSIONS

Nous avons étudié l'association Pemphigus et Thymome chez un malade hospitalisé dans le service du Professeur Thivolet, et retrouvé 18 cas semblables dans la littérature.

Cette association ne paraît pas fortuite du fait de la faible fréquence de chacune de ces affections.

Parmi les différents types de pemphigus associés, le pemphigus séborrhéique de SENEAR-USHER occupe une place prépondérante significative (52,5 %).

Les conditions de survenue de l'association mettent en évidence : une nette prédominance masculine (67,5 %), une fréquence maximale à l'âge moyen de la vie (64 %), et une myasthénie associée dans 68 % des cas.

Le pemphigus paraît être secondaire au thymome. Il apparaît après la tumeur thymique dans 43,8 % des observations. Mais si l'on considère que 76,4 % des thymomes retrouvés n'ont entraîné aucune manifestation clinique directe, il est permis d'envisager la latence d'un thymome déjà existant dans les études où le pemphigus a été diagnostiqué avant le thymome (56,2 %).

Cliniquement le pemphigus associé au thymome, ne paraît pas être une forme plus grave, l'atteinte est uniquement cutanée le plus souvent (75 %), et l'intensité moyenne (53 %).

Les phénomènes d'auto-immunisation sont importants, outre les anticorps-antisubstance intercellulaire (fixés dans 100 % des cas, circulants dans 86,6 %, il existe des anticorps antinucléaires (83,3 %), des anticorps antimuscle strié (100 % si la myasthénie est associée, 75 % dans le cas contraire). Des troubles

variées des immunoglobulines existent avec une fréquence certaine (72,7 %), mais sont difficilement interprétables.

Les liens étiopathogéniques existant entre les deux affections paraissent nombreux et complexes. Beaucoup restent encore hypothétiques et à vérifier. Cependant il semble bien que le thymome perturbe le système de l'immunotolérance, notamment qu'il déprime la fonction des lymphocytes T suppresseurs. Ce déficit fonctionnel des lymphocytes T est retrouvé dans deux observations. Sans doute reste-t-il à vérifier plus longuement cet argument dans des observations ultérieures. L'étude des populations lymphocytaires dans le pemphigus et dans les thymomes permettrait peut-être d'apporter de nouveaux éléments à cette théorie.

Enfin le traitement du thymome ne paraît pas très probant dans l'amélioration du pemphigus (15 %). Au contraire la thymectomie est le plus souvent inefficace (38,4 %), ou aggravante (7 %). Elle pourrait même accélérer l'apparition du pemphigus (38,4 %).

L'évolution générale des malades porteurs de pemphigus et thymome est bonne ou assez bonne dans 50 % des cas, parfois excellente (12,5 %).

Le pronostic a été médiocre chez 25 % des malades, surtout grevé par d'autres associations (lupus), et franchement mauvais dans deux cas (12,5 %).

En somme le thymome paraît bien pouvoir induire un pemphigus, surtout de type séborrhéique. Il ne semble pas provoquer une aggravation nette de l'évolution du pemphigus, et le traitement de la tumeur (chirurgie - radiothérapie) n'entraîne pas la disparition du pemphigus.

Cette association présente deux intérêts :

- diagnostique : sa connaissance permet de rechercher un pemphigus et des anticorps ICS chez un malade porteur de thymome avec ou sans myasthénie.

- étiopathogénique : des travaux ultérieurs préciseront peut-être le rôle exact du thymome dans l'induction des phénomènes d'autoimmunisation contre la substance intercellulaire.

Le Président de la Thèse :

Le Directeur de l'U.E.R. LYON-NORD

Pr Agrégé J.P. NEIDHARDT

Pr J. THIVOLET

VU et PERMIS d'IMPRIMER - LYON, le 8 février 1979

*Le Président de l'Université Claude Bernard LYON I
Professeur D. GERMAIN*

BIBLIOGRAPHIE

(les derniers chiffres indiquent la première et la dernière page de chaque référence).

- 1 - ABLIN R.J., BEUTNER E.H.
Experimental production of pemphigus-like antibodies
Clin. and Exp. Immun. : 1969, 4, 283-291.

- 2 - ABLIN R.J., MILGRON F., KANO K., RAPPAPORT F.T., BEUTNER E.H.
Pemphigus-like antibodies in patients with skin burns.
Vox. Sang : 1969, 16, 73-75.

- 3 - ABLIN R.J.
Immunopathologic studies of experimental pemphigus-like auto-antibodies
and bullous-like lesions.
J. Invest. Derm; : 1969, 53, 463-469.

- 4 - ACKERMANN-SCHOPF C. et al.
Natural and acquired epidermal auto-antibodies in man.
The Journal of Immunology : 1974, 112, n° 6, 2063-2067.

- 5 - AMOS H.E., BRIGDEN W.D., MAC KERRON R.A.
Untowards effects associated with practolol. Demonstration of antibody
dinding to epithelial tissues.
Brit. Med. Journ. : 1975, 1, 598-600.

- 6 - ANDERSON H.J., NEWCOVER V.D., LANDAU J.W., ROSENTHAL L.H.
Pemphigus and other diseases.
Arch. Derm. : 1970, 101, 538-546.

- 7 - ANDRE D.
Recherche d'anticorps antiépidermiques dans le pemphigus par la technique de l'immunofluorescence. Résultat. Interprétation des résultats.
Thèse Lyon, 1969.
- 8 - ASBOE - HANSEN G.
Diagnosis of pemphigus.
Brit. J. Derm. : 1970, 83, 81-91.
- 9 - BARRANCO V.S.
Mixed bullous diseases.
Arch. Derm. : 1974, 110, 221-224.
- 10 - BATATA M.A., MARTINI N., HUVOS A.G., AGUILAR R.T., BEATTIE E.J. Jr
Thymomas : clinicopathologic features, therapy and prognosis.
Cancer : 1974, 34, 389-396.
- 11 - BENVENISTE M.
A propos du pemphigus et de la D-Pénicillamine.
Thèse Médecine, Paris, 1972.
- 12 - BENVENISTE M., CROUZET J., HOMBERG J.C., LESSANA M., CAMUS J.P., HEWITT J.
Pemphigus induit par la D-Pénicillamine dans la polyarthrite rhumatoïde.
Nouvelle Presse Méd. : 1975, 4, 44, 3125-3128.
- 13 - BEUTNER E.H., JORDON R.E.
Demonstration of skin antibodies in sera of pemphigus vulgaris patients by indirect immunofluorescent staining.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. : 1964, 117, 505-510.
- 14 - BEUTNER E.H. et al.
Immunofluorescent studies of auto-antibodies to intercellular areas of epithelium in Brazilian Pemphigus Foliaceus.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. : 1968, 127, 81-86.

- 15 - BEUTNER E.H., CHORZELSKI T.P., HALE W.L., HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ I.
Autoimmunity in concurrent myasthenia gravis and pemphigus erythematosus.
J.A.M.A. : 1968, 203, 845-849.

- 16 - BEUTNER E.H., CHORZELSKI T.P., JORDON R.E.
Autosensitization in pemphigus and bullous pemphigoid.
Charles C. Thomas Publ. Ed. Springfield, ILLINOIS, 1970.

- 17 - BEUTNER E.H.
The diagnosis of pemphigus.
Brit. Journ. Derm. : 1971, 84, 594-597.

- 18 - BEUTNER E.H., CHORZELSKI T.P., JARZABEK M., WOOD G.W., LEME C.A.,
BIER O.
Studies in immunodermatology : passive induction of intraepidermal clefts
in rabbits by transfer of sera from Brazilian Pemphigus Foliaceus patients.
Int. Arch. All. : 1972, 42, 545-555.

- 19 - BEUTNER E.H., CHORZELSKI T.P.
Studies on Etiologic factors in pemphigus.
Journ. Cut. Pathol. : 1976, 3, 67-74.

- 20 - BUREAU Y.
A propos de trois cas de syndrome de Senear-Usher.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. : 1951, 58, 349.

- 21 - BURSTEIN H.J.
Chronic Mucocutaneous candidiasis thymoma and myopathy a triad.
CUTIS : 1974, 13, 262-264.

- 22 - CAMUS J.P., CROUZET J., GUILLIEN P., BENICHOU C., LIEVRE J.A.
Cent cas de polyarthrite commune traitée par la D-Pénicillamine.
Ann. Med. Int. : 1974, 125, 9-28.

- 23 - CARNAUD C., CHARREIRE J., BACH J.F.
Adult thymectomy promotes the manifestation of autoreactive lymphocytes.
Cellular Immunology : 1977, 28, 274-283.

- 24 - CHORZELSKI T.P., JABLONSKA S., BLAZCZYK M.
Auto-antibodies in pemphigus.
Acta Derm. Vener., Stockholm, 1966, p. 26-32.
- 25 - CHORZELSKI T.P., JABLONSKA S., BLASZCZYK M.
Immunopathological investigations in the Senear-Usher syndrome (coexistence of pemphigus and lupus erythematosus).
Brit. J. Derm. : 1968, 80, 211-217.
- 26 - CHORZELSKI T.P., JABLONSKA S., BEUTNER E.H., KOWALSK A.M.
Can Pemphigus be provoked by a burn ?
Brit. J. Derm. : 1971, 85, 320-325.
- 27 - CHORZELSKI T.P., JABLONSKA S., BEUTNER E.H.
Clinical significance of pemphigus antibodies.
in BEUTNER...
Immunopathology of the skin, 1973, chap. 2, pp. 25-43.
- 28 - CHORZELSKI T.P., DE MENTO F.J., MACIEJOWSKA E., HOLUBAR K., GROVER R.W., JABLONSKA S., BEUTNER E.H.
Coexistence of pemphigus and bullous pemphigoid : a complex of autoimmune disturbances.
Arch. Derm. : 1974, 109, 489-543.
- 29 - COSSMAN J., DEEGAN M.J., SCHMITZER B.
Thymoma : an immunologic and electron microscopy study.
Cancer : 1978, 41, 2183-2191.
- 30 - CRAM D.L., WINKELMANN R.K.
Ultraviolet induced acantholysis in pemphigus.
Arch. Derm. : 1965, 92, 7-12.
- 31 - CRAM D.L., GRIFFITH M.R., FUKUYAMA K.
Pemphigus-like antibodies in cicatricial pemphigoid.
Arch. Derm. : 1974, 109, 235-238.

- 32 - DAVIES M.G., HOLT P.
Pemphigus in a patient treated with penicillamine for generalized morphea.
Arch. Derm. 1976, 112, 1308-1309.
- 33 - DEGOS R.
Les pemphigus.
Dermatologie, 1958, et 1976, 425-446.
- 34 - DEGOS R., TOURAINE R., BELAICH S., REVUZ J.
Pemphigus chez un malade traité par la D-Pénicillamine pour maladie de WILSON.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. : 1969, 76, 751-752.
- 35 - DENG J.S., BEUTNER E.H., SHU S., CHORZELSKI T.P.
Kinetics of acantholytic changes and stability of antigens in tissue cultures of normal monkey skin explants.
Arch. Dermatol. : 1977, 113, 923-926.
- 36 - DOBMEIR L.J., SAMS W.M., BEUTNER E.H.
Intercellular antibodies in a patient without clinical pemphigus.
Ann. N.Y. Acad. Sc. : 1971, 177, 218.
- 37 - DUPERRAT B., SAURAT J., BONNET-BLANC J.M., PUISSANT A., HORAY P., COLLIARD H.
Pemphigus et Penicillamine.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. : 1975, 82, 242-243.
- 38 - FRIONNET M.
Immunologie du pemphigus. Intérêt diagnostique et pronostique.
Thèse Médecine Lyon, 1977.
- 39 - FROM E., FREDERIKSEN P.
Pemphigus vulgaris following D-Penicillamina.
Dermatologica : 1976, 152, 358-362.
- 40 - GALY P., RENAULT P.
A propos d'une statistique de 144 thymomes lympho-épithéliaux.
J. Fr. Med. Chir. Thorac. : 1971, 25, 193-200.

- 41 - GANGE R.W., RHODES E.L., EDWARDS C.O., POWELL M.F.A.
Pemphigus induced by Rifampicin.
Brit. J. Derm. : 1976, 95, 445-448.
- 42 - GRINDON J.
Unusual form of pemphigus combining features of lupus erythematosus.
Arch. Derm. : 1928, 18, 463.
- 43 - GRIVEAUD E., DUVERNE J.
La pemphigoïde séborrhéique : évolution et traitement. Etude histologique et biologique.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. : 1951, 58, 2, 90-112.
- 44 - DE GUERRA H., REIS A.P., GUERRA M.V.N.
T and B lymphocytes in south american pemphigus foliaceus.
Clin. Exp. Immunol. : 1976, 23, 477-480.
- 45 - HADIDA E., SAYAG J.
Pemphigus.
Enc. Med. Chir., 1970, 12460 A 10 -
1978, - 1-4 -
- 46 - HATANO H.
Pemphigus erythematosus, myasthenia gravis and thymus. (en japonais)
Jap. J. Clin. Derm. : 1971, 25, 1094.
- 47 - HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ I., CHORZELSKI T., STRUGALSKA H.
Three years observation of myasthenia syndrome concurent with other autoimmune syndromes in a patient with thymoma.
J. Neurol. Sci. : 1969, 9, 273-284.
- 48 - HEWITT J., LESSANA-LEIBOWITCH M., BENVENISTE M., SAPORTA L.
Un cas de pemphigus induit par la D-Pénicillamine. Le pemphigus iatrogène existe-t-il ?
Ann. Med. Int. : 1971, 122, 1003-1009.

- 49 - HEWITT J., BENVENISTE M., LESSANA-LEIBOWITCH M.
Pemphigus induced by D-Penicillamine : an "experimental" pemphigus.
Brit. J. Derm. : 1975, 93, 11-12.
- 50 - HU C.H., MICHEL B., SCHILTZ J.R.
Epidermal acantholysis induced in vitro by pemphigus autoantibody an
ultrastructural study.
Am. J. of Pathology : 1978, 90, 345-351.
- 51 - IKAI K., IMAMURA S.
Pemphigus-like antibodies in dermatitis herpetiformis.
Dermatologica : 1976, 152, 304-308.
- 52 - JABLONSKA S., CHORZELSKI T., LEBIODA J.
Koexistenz von pemphigus erythematosus und myasthenia gravis.
Der Hautarzt. : 1970, 21, 156-160.
- 53 - JABLONSKA S., CHORZELSKI T., BLASZCYK M.
Immunosuppressants in treatment of pemphigus.
Brit. J. Derm. : 1970, 83, 315-322.
- 54 - JABLONSKA S., CHORZELSKI T.
Le mécanisme des maladies cutanées autoimmunes.
Ann. Derm. Syph. (Paris) : 1971, 98, 377-392.
- 55 - JABLONSKA S., CHORZELSKI T., BLASZCYK M., MACIEJEWSKI W.
Pathogenesis of pemphigus erythematosus.
Arch. Derm. Res. : 1977, 258, 135-140.
- 56 - JACOBS S.E.
Pemphigus erythematosus and ultra-violet light.
Arch. Derm. : 1965, 91, 139-141.
- 57 - KANO K., MILGROM F., RAPPAPORT F.T.
Immunologic studies in thermal injury antigenic properties of burners guinea pig skin.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. : 1968, 128, 1165.

- 58 - KAVLI G.
Pemphigus vulgaris and thymoma. A T-lymphocyte defect ?
Brit. J. Derm. : 1978, 99, 97-98.
- 59 - KOUGH R.H., BARNES W.T.
Thymoma associated with erythroid aplasia, bullous skin eruption, and the lupus erythematosus cell phenomon.
Ann. Int. Med. : 1964, 61, 308-315.
- 60 - KRAIN L.S., BIERMAN S.M.
Pemphigus vulgaris and internal malignancy.
Cancer : 1974, 33, 1091-1099.
- 61 - KRAIN L.S.
The association of pemphigus with thymoma or malignancy : a critical review.
Brit. J. Derm. : 1974, 90, 397-404.
- 62 - KUDESKO J., BUCZKOWSKA J., TRZEBUCHOWSK A.
Pemphigus erythematosus confined to the post-burn-scar.
Dermatologica : 1973, 147, 174-178.
- 63 - LARREGUE M., BRESSIEUX
Le syndrome de Lyell staphylococcique.
Bordeaux Médical : 1978, II, n° 1, p. 63-68.
- 64 - LARSSON O.
Thymoma and systemis lupus eruthematosus in the same patient.
Lancet : 1965, II, 665.
- 65 - LE BRIGAND H.
Thymomes et thymomes envahissants.
Bull. du Cancer : 1973, 60, 273-278.
- 66 - LE GOLVAN D., ABELL M.R.
Thymomas.
Cancer : 1977, 39, 2142-2157.

- 67 - LEME C. de A.
Penfigo foliacea : etiopatogenia, sintomatologia et diagnostico.
Hospital : 1964, 65, 1081-1098.
- 68 - LEVER W.F.
Pemphigus and pemphigoid.
Charles C. Thomas, Publisher, Springfield, I II 1965.
- 69 - LEVER W.F., HASHIMOTO K.
The etiology and treatment of pemphigus and pemphigoid.
J. Invest. Derm., : 1969, 53, 373-389.
- 70 - LYAMPERT I.M., BELETSKAYA L.V., BORODIYUK N.A., GNEZDITSKAYA E.V.
A cross-reactive antigen of thymus and skin epithelial cells common with the polysaccharide of group A streptococci.
Immunology : 1976, 31, 47-55.
- 71 - LYNFIELD Y.L., PERTSCHUK L.P., ZIMMERMAN A.
Pemphigus erythematosus provoked by allergic contact dermatitis.
Arch. Derm. : 1973, 108, 690-693.
- 72 - MAIZE J.C., DOBSON R.L., PROVOST T.T.
Pemphigus and myasthenia gravis.
Arch. Derm. : 1975, III, 1334-1339.
- 73 - MARDSEN R.A., RYAN T.J., VANHEGAN R.I., WALSHE M., HILL H., MOWAT A.G.
Pemphigus foliaceus induced by penicillamine.
Brit. Med. J. : 1976, 6049, 1423-1424.
- 74 - MASAOKA A., NAGAOKA Y., MAEDA M., MONDEN Y., SEIKE Y.
Study on the ratio of lymphocytes to epithelial cells in thymoma.
Cancer : 1977, 40, 1222-1228.
- 75 - MENDES E., MARTINS DE CASTRO R.
Autoimmunity in patients with pemphigus foliaceus.
Acta Allergol. : 1976, 4, 275-282.

- 76 - MICHEL B., KO C.S.
Effect of pemphigus ar bullous pemphigoid sera and leucocytes on normal skin in organ culture. An in vitro model for the study of bullous diseases.
J. Invest. Derm. : 1974, 62, 541-542.
- 77 - MICHEL B., KO C.S.
An organ culture model for the study of pemphigus acantholysis.
Brit. J. Derm. : 1977, 96, 295.
- 78 - MICHELMAYR G., PATHOULI C., HUBER CH., HUBER H.
Antibodies for T lymphocytes in systemic lupus erythematosus.
Clin. Exp. Immunol. : 1976, 24, 18-25.
- 79 - MIYAGAWA S., HOJO T., ISHII H., YOSHIOKA J., SAKAMOTO K.
Isolation and characterization of soluble epidermal antigens reactive with pemphigus antibodies.
Acta. Derm. Vener. : 1977, 57, 7-13.
- 80 - MONIER J.C.
Contrôle par le thymus et les cellules T, des phénomènes d'autoimmunisation et de compétition antigénique.
Thèse Biologie Humaine - LYON : 1972.
- 81 - MONTES L.F., CARTER R.E., MORELAND N.
Generalized cutaneous candidiasis associated with diffuse myopathy and thymoma.
J.A.M.A. : 1968, 204, 351-354.
- 82 - NOGUCHI S., NISHITANI H.
Immunologic studies of a case of myasthenic gravis associated with pemphigus vulgaris after thymectomy.
Neurology, 1976, 26, 1075-1080.
- 83 - PEARSON R.W.
Response of human epidermis to graded thermal stress : a morphologic comparison of burns, cold induced blisters and pemphigus vulgaris.
Arch. Envir. Health, 1965, 11, 498-507.

- 84 - PEARSON R.W.
Advances in the diagnosis and treatment of blistering diseases : a selective review.
Yearbook of Derm. : 1977, 7-13.
- 85 - PEERS J., Mc DONALD B.L., DAWKINS R.L.
The reactivity of the antistriational antibodies associated with thymoma and myasthenia gravis.
Clin. Exp. Immunol. : 1977, 27, 66-73.
- 86 - PECK S.M., OSSERMAN K.E., WEINER L.B., LEFKOVITS A., OSSERMAN R.S.
Studies in bullous diseases.
New Engl. J. Med. : 1968, 279, 951-958.
- 87 - PEDRAZA M.A.
Thymoma immunological and ultrastructural characterisation.
Cancer : 1977, 39, 1455-1461.
- 88 - QUISMORIO F., BLAND S.L., FRIOU G.J.
Thermal burns : a model for study of autoimmunity in man.
Arthritis Reum. : 1969, 12, 691-692.
- 89 - RENAULT P.
Classement et identification des tumeurs primitives du médiastin.
Rev. Prat. : 1975, 25, 1549-1569.
- 90 - REVILLARD J.P., LOIRE R., MAUGUIERE F., TOURAINÉ J.L., FREYLONG F., TOURAINÉ F., MONIER J.C.
Actualités du thymus en immunologie et en pathologie.
Lyon Médical : 1978, 239, 361-377.
- 91 - RICHARD-COULET E.
Le thymus et ses fonctions dans le cadre de sa pathologie tumorale.
Thèse Médecine Clermont-Ferrand, 1977.
- 92 - RICHTER
Zur nosologischen stellung und Pathogenese des Senear-Usher Syndroms.
Archiv für Dermatologie und Syphilis, 1953, 200, 190-201.

- 93 - ROBINS-BROWNE R.M., GREEN R., KATZ J., BECKER D.
Thymoma, pure red cell aplasia, pernicious anaemia and candidiasis :
Brit. J. Haemat. : 1977, 36, 5-13.
- 94 - ROELANTS G.E., MAYOR-WITHEY K.S.
The regulation of the T. lymphocytes precursor pool by a humoral factor
released by the thymus.
Cellular Immunology : 1977, 34, 420-423.
- 95 - ROLLIER R., BOURRA A., WARCZEWSKI Z.S., DEVICO U., KHALIFA H.
Pemphigus séborrhéique : début histologique atypique, intérêt de l'immu-
nologie.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. : 1971, 78, 544-546.
- 96 - ROSENBERG F.R., SANDERS S., NELSON C.T.
Pemphigus : a 20-years review of 107 patients treated with cortico-ste-
roids.
Arch. Derm. : 1976, 112, 962-970.
- 97 - SAEGESSER F., ZOUPANOS G.
Les tumeurs thymiques et les syndromes immunologiques, hématologiques et
paranéoplasiques qui leur sont parfois associés.
Lyon-Chir. : 1969, 65, n° 2, 161-179.
- 98 - SAFAI B., GUPTA S., GOOD R.A.
Pemphigus vulgaris associated with a syndrome of immunodeficiency and thy-
moma : a case report.
Clin. Exp. Derm. : 1978, 3, 129-134.
- 99 - SAIKIA N.K.
Extraction of pemphigus antibodies from a lymphoïd neoplasm and its possi-
ble relationship to pemphigus vulgaris.
Brit. J. Derm. : 1972, 86, 411-413.
- 100 - SAIKIA N.K., MACCONNELL L.E.
Senear-Usher syndrome and internal malignancy.
Brit. J. Derm. : 1972, 87, 1-4.

- 101 - SAIKIA N.K.
Pemphigus and malignancy.
Brit. J. Derm. : 1973, 88, 407-408.
- 102 - SAMS W.M., JORDON R.E.
Pemphigus antibodies : their role in disease.
J. Invest. Derm. : 1971, 56, 474-479.
- 103 - SAMS W.M., JORDON R.E.
Correlation of pemphigoid and pemphigus antibody titres with activity of disease.
Brit. J. Derm. : 1971, 84, 7-13.
- 104 - SAMS W.M.
Pemphigus and pemphigois dermatologic examples of type II immune reactivity.
Ann. All. : 1976, 37, 255-263.
- 105 - SCHILTZ J.R., MICHEL B.
Production of epidermal acantholysis in normal skin in vitro by the IgC fraction from pemphigus serum.
J. Invest. Derm. : 1976, 67, 254-260.
- 106 - SCHUPPLI R.
Zur Frage der Abgrenzung des Lyell-Syndroms.
Hautarzt, 1967, 18, 518.
- 107 - SENEAR F.E., USHER B.
An usual type of pemphigus combining features of lupus erythematosus.
Arch. Derm. : 1926, 13, 761-781.
- 108 - SENEAR F.E., KINGERY L.B.
Pemphigus erythematosus.
Arch. Derm. Syph. : 1949, 60, 238-252.
- 109 - SHELLEY W.B., SCHLAPPNER O.L.A., HEISS H.B.
Demonstration of intercellular immunofluorescence and epidermal hysteresis in bullous fixed drug eruption due to phenol-phtalein.
Brit. J. Derm. : 1972, 86, 112-122.

- 110 - SHO S.Y., BEUTNER E.H.
Isolation and characterization of antigens reactive with pemphigus antibodies.
J. Invest. Derm. : 1973, 61, 270-276.
- 111 - STEIN K.M., SCHLAPPNER O.L.A., HEATON C.L., DECHERD J.W.
Demonstration of basal cell immunofluorescence in drug induced toxic epidermal necrolysis.
Brit. J. Derm. : 1972, 86, 246-252.
- 112 - STILLMAN M.A., BAER R.L.
Pemphigus and thymoma.
Acta Derm. Vener. : 1972, 52, 393-397.
- 113 - STRINGA S.G., BIANCHI C., ANDRADA J.A., COMINI E., GAVIGLIO A.M., CASALA A.
Immunologic response to A and B erythrocytic antigen : comparison of responses in patients with pemphigus and systemic lupus erythematosus.
Arch. Derm. : 1976, 112, 489-492.
- 114 - TAGAMI H., IMAMURA S., NOGUSHI S., NISHITANI H.
Coexistence of peculiar pemphigus, myasthenia gravis and malignant thymoma.
Dermatologica : 1976, 152, 181-190.
- 115 - TAKIGAWA M., IMAMURA S., OFUJI S.
Demonstration of epidermis specific heteroantigens in thymic epithelial cells.
Int. Arch. Allergy appl. Immun. : 1977, 55, 58-60.
- 116 - TAKIGAWA M., IMAMURA S.
Experimental production of rabbit antiguinea-pig epidermal cells sera. Comparison to pemphigus antibodies.
J. Invest. Derm. : 1977, 68, 259-264.
- 117 - TAN S.G., ROWELL N.R.
Pemphigus-like syndrome induced by D-Penicillamine.
Brit. J. Derm. : 1976, 95, 99-100.

- 118 - TAUSSIG L.
The Senear-Usher syndrome, a variety of lupus erythematosus.
Arch. Derm. : 1933, 27, 498.

- 119 - THIVOLET J., BEYVIN A.J.
Anticorps antiépiderme dans les dermatoses bulleuses. Documents cliniques et expérimentaux.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. : 1967, 74, 300-304.

- 120 - THIVOLET J., BEYVIN A.J.
Recherche par immunofluorescence d'auto-anticorps sériques vis-à-vis des constituants de l'épiderme chez les brûlés.
Experientia : 1968, 24, 945-946.

- 121 - THIVOLET J., ANDRE D., BEYVIN A.J.
Le diagnostic sérologique du pemphigus.
Arch. Belg. Derm. Syph. : 1970, 26, 487-499.

- 122 - THIVOLET J., BEYVIN A.J., ANDRE D.
Anticorps "pemphigus-like" et "pemphigoïd-like".
Dermatologica, 1970, 140, 310-317.

- 123 - THIVOLET J., BEYVIN A.J., LEMOT J.
Elution des anticorps fixés in vivo au niveau de la peau, au cours du pemphigus, de la pemphigoïde bulleuse et du lupus érythémateux.
Lyon Med. : 1972, 227, 241-245.

- 124 - THIVOLET J. (traducteur). Etude coopérative.
Utilisation de l'immunofluorescence pour le diagnostic des maladies bulleuses, du lupus érythémateux et d'autres dermatoses.
Ann. Derm. Syph. (Paris) : 1975, 102, 363-384.

- 125 - TOURAINE A.
La pemphigoïde séborrhéique (syndrome de Senear-Usher, pemphigus érythematosus) : étude générale ; situation nosologique.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. : 1951, 58, 113.

- 126 - TOURAINE R., REVUZ J., DE PROST Y., PHELIPOUT R.
Pemphigus, myasthénie et thymome.
Ann. Med. Interne : 1976, 127, 923-927.
- 127 - TRIFTSHAUSER C., WYPYCH J.T., CLOUTIER L.C., BEUTNER E.H.
Fluorescent antibody studies of pemphigus-like antibodies in burn sera.
Ann. N.Y. Acad. Sci : 1971, 177, 22è.
- 128 - TZANCK A.
Le cyto-diagnostic immédiat en dermatologie.
Ann. Derm. Syph. : 1948, 8, 205-218.
- 129 - VAN JOST T.
Incidence of circulating antibodies reactive with basals cells of skin
in drug reactions.
Acta. Derma. Vener. : 1974, 54, 183-188.
- 130 - VETTERS J.M., SAIKIA N.K., WOOD J., SIMPSON J.A.
Pemphigus vulgaris and myasthenia gravis.
Brit. J. Derm. : 1973, 88, 437-441.
- 131 - VILANOVA X.
Discussion sur la pemphigoïde séborrhéique.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. : 1951, 58, 355.
- 132 - WAKDMAN B.H.
Tolerance, the thymus, and suppressor T. cells.
Clin. Exp. Immunol. : 1977, 28, 363-374.
- 133 - WINKELMANN R., ROTH M.L.
Dermatitis herpetiformis with acantholysis or pemphigus with response to
sulfamides ?
Arch. Derm. : 1960, 82, 385-390.
- 134 - WITTINGHAM S., MACKAY I.R.
The "pemphigus" antibody and immunopathies affecting the thymus.
Brit. J. Derm. : 1971, 84, 1-8.

- 135 - WOOD G.W., BEUTNER E.H., CHORZELSKI T.P.
Studies in immunodermatology : production of pemphigus-like lesions by
intradermal injection of monkeys with Brazilian pemphigus foliaceus orea.
Int. Arch. App. immn. : 1972, 42, 556-564.
- 136 - YOSHINAGA H.
A case of pemphigus foliaceus associated with thymoma, myasthenia gravis,
nephrose and blood aplasia (en japonais).
Jpan. J. Dermatology : 1977, 87, 251-261.

TABLE DES MATIERES

	pages
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I - ASSOCIATION PEMPHIGUS SEBORRHEIQUE ET THYMOME (Observation du service de dermatologie H.E.H.) . . .	4
I - Première consultation - Iconographie.	5
II - Hospitalisation - Bilan approfondi.	9
III - Consultations ultérieures - Evolution	12
IV - Résumé.	15
CHAPITRE II - OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE RAPPORTANT L'ASSOCIA- TION PEMPHIGUS ET THYMOME.	17
n° 1 - KOUGH et BARNES.	18
2 - PECK	23
3 - BEUTNER.	26
4 - HAUSMANOWA	29
5 - BEUTNER.	33
6 - JABLONSKA.	34
7 - JABLONSKA.	37
8 - HATANO	38
9 - STILLMAN	39
10 - KRAIN.	43
11 - VETTERS.	44
12 - LYNFIELD	47
13 - TAGAMI	51
14 - TOURAINE	56
15 - BOLGERT.	59
16 - YOSHINAGA.	59
17 - SAFAI.	60
18 - KAVLI.	64

	pages
CHAPITRE III - RESULTATS - DISCUSSION	65
I - Données générales	66
A - Nombre de cas	66
B - Sexe.	66
C - Age	66
II - Caractéristiques de l'association	67
A - Modalités d'association	69
1 - association simple.	69
2 - association multiple.	69
B - Répartition des différents pemphigus.	69
1 - résultats	69
2 - répartition dans la littérature	70
3 - interprétation = place privilégiée du pemphigus séborrhéïque.	70
C - Répartition des différents thymomes	72
1 - rappels sur le thymus et sa pathologie tumorale.	72
2 - les résultats des observations.	76
3 - commentaires.	77
D - Etude clinique.	78
1 - manifestations du pemphigus	78
2 - manifestations du thymome	78
E - Etude immunologique	79
1 - les différents troubles auto-immuns présents.	79
2 - bilan de l'immunité	81
III - Traitement et évolution	83
A - Du Pemphigus.	83
B - Du thymome.	84
CHAPITRE IV - LES DONNEES ETIOPATHOGENIQUES DU PEMPHIGUS, LE PEMPHIGUS ASSOCIE AU THYMOME EST-IL INDUIT PAR LA TUMEUR ?	85

	pages
I - Rôle pathogène des anticorps I.C.S. dans l'acantholyse	86
A - Etude de l'acantholyse.	86
B - Existence possible d'anticorps dirigés contre la substance intercellulaire en dehors du pemphigus (A.C. pemphigus like).	87
1 - chez les brûlés	87
2 - au cours de réactions médicamenteuses .	88
3 - au cours de dermatoses bulleuses. . . .	88
4 - au cours de la myasthénie	89
II - Les pemphigus induits : un facteur responsable de la formation des anticorps I.C.S. est retrouvé. .	89
A - Pemphigus induits par un agent chimique (P. iatrogènes)	89
1 - Pemphigus induits par la D. Pénicillamine.	89
2 - Pemphigus induits par d'autres médicaments	90
B - Pemphigus induits par des agents physiques.	91
1 - Pemphigus après irradiations.	91
2 - Pemphigus après brûlures.	91
C - Pemphigus peut-être induit par un agent infectieux = Pemphigus foliacé brésilien . .	92
III - Rapports étiopathogéniques entre le Thymome et le Pemphigus	93
A - Existence d'antigènes communs aux cellules épithéliales de la peau et du thymus. . . .	93
1 - origine	93
2 - rôle.	93
3 - les deux hypothèses principales	94
B - Rôle de la tumeur maligne au thymus dans la survenue du pemphigus - Le pemphigus est-il un marqueur de malignité ?	95

	pages
1 - quelles sont les inter-relations patho- géniques ? hypothèses proposées ? . . .	95
2 - remarques.	96
C - Modifications de l'immunotolérance au cours des thymomes - Déficit possible en lymphocy- tes T supresseurs	97
1 - l'immunotolérance (rappel)	97
2 - modifications des populations lymphocy- taires dans l'association pemphigus et thymome.	99
trouble de la fonction suppressive des T lymphocytes.	99
3 - commentaires sur :	
a - les modifications des T lymphocytes.	100
b - les modifications des B lymphocytes.	100
D - Le rôle possible de la thymectomie dans la survenue du pemphigus.	102
E - Possibilité de facteurs surajoutés au thymo- me pour induire le pemphigus	103
IV - Résumé	103
CONCLUSIONS	106
BIBLIOGRAPHIE	108

